

Traduzione del testo del brevetto europeo No. 3 908 570

dal titolo: Ketamina pamoato e suo utilizzo.

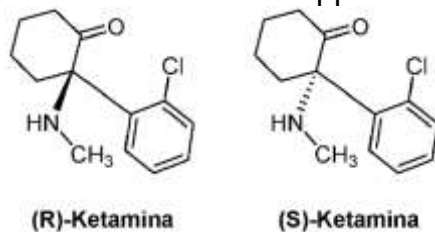
DESCRIZIONE

CAMPO TECNICO

La presente divulgazione riguarda il campo della chimica farmaceutica. Più specificatamente, la presente descrizione riguarda sali di ketamina in forma cristallina o amorfa, e loro usi farmaceutici.

STATO DELL'ARTE

La ketamina è una miscela racemica contenente quantità uguali di *S*-ketamina e *R*-ketamina, che sono anche chiamate isomero *S* e isomero *R* della ketamina e rappresentate dalle seguenti formule:



La ketamina è un antagonista del recettore di N-metil-D-aspartato (NMDA) (NMDAR). La sua caratteristica farmacodinamica è riportata come anestesia, analgesia o antidepressivo ed è rilevante anche per il trattamento di alcune malattie del sistema nervoso centrale (SNC) come la patogenesi associata all'eccitotossicità mediata da NMDAR e agli effetti neurodegenerativi infiammatori, che includono la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, ictus e lesione cerebrale traumatica (TBI) e sclerosi multipla (SM) [1-3].

La ketamina è stata utilizzata come prodotti farmaceutici anestetici e antidepressivi. Inoltre, ha anche la caratteristica specifica di rapida insorgenza, che può migliorare i sintomi depressivi entro 24 ore

dal trattamento. Ad esempio, *R*, *S*-ketamina HCl è stata commercializzata dal 1970 come Ketalar per iniezione (Pfizer) per uso anestetico. Inoltre, un prodotto intranasale di *S*-ketamina HCl, Spravato spray nasale, è stato approvato dalla FDA nel 2019 per la depressione resistente al trattamento (TRD).

Allo stato attuale, la ketamina (inclusi gli isomeri *S* e *R*) non è solo nota per essere utilizzata per l'anestesia, l'analgesia, come antidepressivo e antinfiammatorio [4], ma è uno dei farmaci che hanno attirato l'attenzione per i disturbi depressivi maggiori (MDD), MDD con rischio imminente di ideazione suicidaria, TRD, disturbo bipolare, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo da stress post-traumatico (di seguito abbreviato PTSD), disturbo dello spettro autistico, tinnito, emicrania cronica refrattaria, asma, ansia, disturbi da uso di sostanze, disturbo da uso di alcol, disturbi alimentari, stato epilettico refrattario e ischemia cerebrale per ricerche cliniche o non cliniche [5-23].

Tuttavia, la ketamina presenta problemi di effetti collaterali, tra cui sintomi psicotici come allucinazioni, delusione, dipendenza e predisposizione all'abuso. Sono stati riscontrati effetti avversi clinici, inclusi effetti psicotici come dissociazione, disturbi del sistema nervoso come vertigini e sedazione, deterioramento della memoria e cognitivo, effetti periferici diretti o indiretti come tachicardia, lieve depressione respiratoria, ipertensione, palpitazione, effetti muscoloscheletrici (mioclono, contrazioni, spasmi, atassia, fascicolazione) e complicanze urologiche (disuria, aumento della frequenza e urgenza della minzione, incontinenza, dolore, ematuria e cistite ulcerosa) [4, 24]. La maggiore

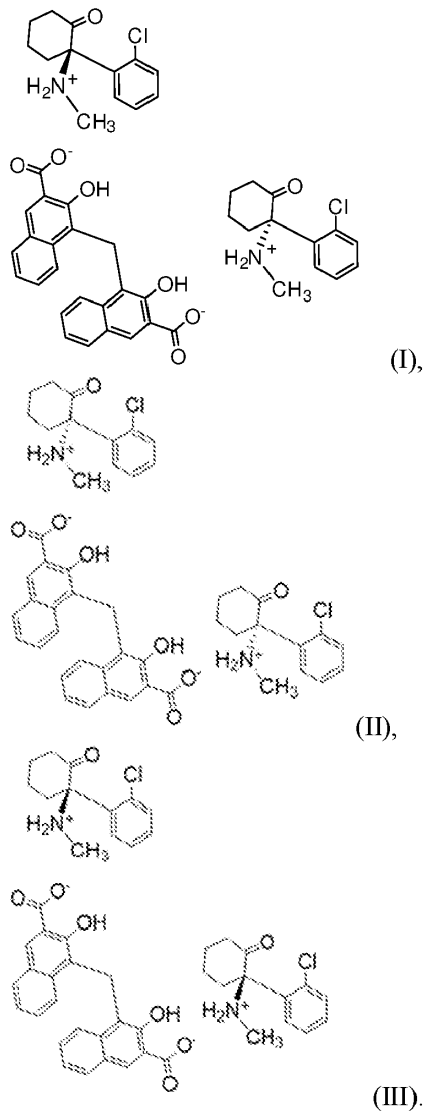
incidenza di effetti avversi sono i disturbi psichiatrici e del sistema nervoso, tra cui dissociazione e sedazione [4]. Inoltre, gli effetti tossicologici sugli animali correlati alla ketamina includono neurotossicità, tossicità vescicale e renale e tossicità legate al cuore [25]. CN 106 562 952 divulga l'uso di ketamina o S-(+)-ketamina o un suo sale farmaceuticamente accettabile ed escitalopram nel trattamento dei disturbi depressivi maggiori.

Pertanto, uno scopo della presente divulgazione è fornire una composizione farmaceutica che sia sicura per i pazienti e fornisca efficacemente un effetto terapeutico senza influenzare negativamente le funzioni corporee dei pazienti.

SOMMARIO

Alla luce di quanto sopra, la presente divulgazione fornisce sali pamoato di ketamina e suoi polimorfi. In una forma di realizzazione della presente divulgazione, il sale pamoato di ketamina ha una stechiometria di 2:1 tra ketamina e pamoato. In un'altra forma di realizzazione, la ketamina può essere S-ketamina, R-ketamina o R, S-ketamina (una miscela racemica contenente quantità uguali di S-ketamina e R-ketamina).

In una forma di realizzazione della presente divulgazione, il sale pamoato di ketamina è R, S-ketamina pamoato, S-ketamina pamoato o R-ketamina pamoato, che sono rappresentati dalle seguenti Formule (I), (II) e (III), rispettivamente:



In una forma di realizzazione della presente descrizione, il sale pamoato di ketamina può essere amorfo o cristallino. In un'altra forma di realizzazione, la forma cristallina del sale pamoato di ketamina è rappresentata da un pattern di diffrazione di raggi X su polveri (XRPD) comprendente uno o più valori 2θ selezionati tra 6,0, 10,7, 11,6, 12,0, 13,0, 14,7, 15,0, 19,6, 22,2, 25,2 e 30,3 ($\pm 0,2$ 2θ).

In una forma di realizzazione della presente divulgazione, il sale pamoato di ketamina è *R*, *S*-ketamina pamoato in forma cristallina rappresentata da un pattern XRPD comprendente uno o più valori 2θ

selezionati tra 6,0, 8,6, 10,7, 11,6, 12,0, 13,0, 14,7, 15,0, 15,3, 17,9, 18,6, 19,6, 20,0, 21,1, 21,6, 22,2, 23,3, 24,4, 25,2, 25,9, 26,9, 28,6, 29,7, 30,3, 32,4, 34,0 e 36,6 ($\pm 0,2 \theta$).

In una forma di realizzazione della presente divulgazione, il sale pamoato di ketamina è S-ketamina pamoato in forma cristallina rappresentata da un pattern XRPD comprendente uno o più valori 2θ selezionati tra 6,0, 10,8, 11,7, 12,0, 12,6, 13,1, 14,6, 15,1, 18,2, 19,2, 19,7, 20,1, 22,0, 22,8, 23,3, 23,7, 24,1, 24,7, 25,2, 27,3, 30,1, 31,6, 45,4, 56,4 e 75,2 ($\pm 0,2 \theta$).

In una forma di realizzazione della presente divulgazione, il sale pamoato di ketamina è R-ketamina pamoato in forma cristallina rappresentata da un pattern XRPD comprendente uno o più valori 2θ selezionati tra 6,0, 10,8, 11,7, 12,0, 12,6, 13,1, 14,6, 15,0, 18,2, 19,3, 19,7, 20,6, 22,0, 22,9, 23,6, 24,1, 24,7, 25,2, 25,9, 27,3, 30,1, 31,6, 45,4, 56,4 e 75,2 ($\pm 0,2 \theta$).

In una forma di realizzazione della presente divulgazione, il sale pamoato di ketamina è in forma cristallina rappresentata da un pattern XRPD sostanzialmente conforme al pattern mostrato in FIG. 2A, FIG. 2B, o FIG. 2C.

In una forma di realizzazione della presente divulgazione, il sale pamoato di ketamina ha una purezza superiore al 95%. In un'altra forma di realizzazione, il sale pamoato di ketamina ha una purezza superiore al 99%, come 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% e sostanzialmente 100%.

La presente divulgazione fornisce anche una composizione

farmaceutica che è applicabile come somministrazione antidepressiva, antinfiammatoria, anestetica e analgesica. In una forma di realizzazione della presente divulgazione, la composizione farmaceutica comprende il sale pamoato di ketamina di cui sopra e un suo eccipiente farmaceuticamente accettabile.

In una forma di realizzazione della presente divulgazione, la composizione farmaceutica viene utilizzata per trattare una malattia del SNC, in cui una quantità efficace della composizione farmaceutica deve essere somministrata a un soggetto che ne necessita.

In una forma di realizzazione della presente divulgazione, la composizione farmaceutica viene utilizzata per anestetizzare un soggetto che ne necessita, con una quantità efficace della composizione farmaceutica che viene somministrata al soggetto.

In una forma di realizzazione della presente divulgazione, il trattamento della malattia del SNC dura per almeno 10 giorni dopo la somministrazione della composizione farmaceutica. In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica può fornire effetti antidepressivi, antinfiammatori, anestetici o analgesici che durano per almeno circa 10 giorni.

Nella presente divulgazione, viene fornito un sale pamoato di ketamina e un suo polimorfo, che può essere utilizzato come antidepressivo, agente antinfiammatorio, anestetico o analgesico con una sicurezza migliorata rispetto alla ketamina o alla ketamina HCl, e quindi potrebbe superare le restrizioni applicative della ketamina.

Pertanto, i sali di ketamina e i suoi polimorfi forniti nella presente divulgazione hanno proprietà eccellenti per applicazioni farmaceutiche.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

La presente divulgazione può essere compresa più completamente leggendo le seguenti descrizioni delle forme di realizzazione, con riferimento ai disegni allegati.

FIGG. 1A e 1B illustrano immagini al microscopio di sali cristallini e amorfi di *R*, 5-ketamina pamoato, rispettivamente.

FIGG. da 2A a 2F illustrano i pattern di diffrazione di raggi X su polveri di *R*, *S*-ketamina pamoato, 5-ketamina pamoato e *R*-ketamina pamoato in forma cristallina (FIGG. da 2A a 2C) o in forma amorfa (FIGG. da 2D a 2F), rispettivamente.

FIGG. da 3A a 3C illustrano gli spettri di risonanza magnetica nucleare ^1H di *R*, *S*-ketamina pamoato, *S*-ketamina pamoato e *R*-ketamina pamoato in forma cristallina, rispettivamente.

FIGG. 4A e 4B illustrano gli spettri di risonanza magnetica nucleare ^{13}C di *S*-ketamina pamoato e *R*-ketamina pamoato in forma cristallina, rispettivamente.

FIGG. da 5A a 5E illustrano lo spettro infrarosso in trasformata di Fourier (FT) di *S*-ketamina pamoato e di *R*-ketamina pamoato in forma cristallina (FIGG. 5A e 5B) o in forma amorfa (FIGG. 5C e 5D), e *R*, *S*-ketamina pamoato in forma amorfa (FIG. 5E), rispettivamente.

FIGG. da 6A a 6F illustrano i pattern di calorimetria a scansione differenziale di *R*, *S*-ketamina pamoato, *S*-ketamina pamoato e *R*-

ketamina pamoato in forma cristallina (FIGG. da 6A a 6C) o in forma amorfa (FIGG. da 6D a 6F), rispettivamente.

FIGG. da 7A a 7C illustrano i risultati dell'analisi mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) della forma cristallina di *S*-ketamina pamoato e *R*-ketamina pamoato, e della forma amorfa di *R*, *S*-ketamina pamoato, rispettivamente.

FIG. 8 è un diagramma che illustra il protocollo del modello animale di simil-depressione indotta da desametasone (DEX) per valutare gli effetti antidepressivi di ketamina HCl (KET), *R*, *S*-ketamina pamoato (KEP), *S*-ketamina pamoato (S-KEP) e *R*-ketamina pamoato (R-KEP). Topi ICR sono stati iniettati per via intraperitoneale con soluzione salina o DEX dal giorno 1 al giorno 3 postnatale (P1-P3) con un decremento della dose di 0,5 mg/kg, 0,3 mg/kg e 0,1 mg/kg, rispettivamente. I farmaci per ciascun gruppo o la soluzione salina sono stati somministrati per via sottocutanea al giorno 35 postnatale, P35 (vale a dire, giorno di dosaggio 0, D0), e il test del nuoto forzato (FST) è stato condotto al giorno di dosaggio 1 (D1, P36) e al giorno di dosaggio 10 (P45) dopo la somministrazione del farmaco. La valutazione del comportamento di sedazione è stata condotta anche mediante una scala di valutazione della sedazione dal momento immediatamente successivo all'iniezione al giorno di dosaggio 14 (P49) dopo la somministrazione del farmaco.

FIG. 9 è un grafico che mostra gli effetti antidepressivi di ketamina HCl (KET), *R*, *S*-ketamina pamoato (KEP), *S*-ketamina pamoato (S-KEP) e *R*-ketamina pamoato (R-KEP) mediante test del

nuoto forzato (FST) il giorno 1 e il giorno 10 dopo la somministrazione del farmaco. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, e *** $p < 0,001$ indicano differenze significative rispetto al gruppo Soluzione salina.

FIG. 10 è un grafico che mostra i punteggi di valutazione della sedazione di topi trattati con soluzione salina (Salina), ketamina HCl (KET), *R, S*-ketamina pamoato (KEP), *S*-ketamina pamoato (S-KEP) e *R*-ketamina pamoato (R-KEP) dal momento immediatamente successivo all'iniezione fino a 14 giorni.

FIG. 11 è un diagramma che illustra il protocollo di uno studio tossicologico a dosi ripetute di 3 mesi di Controllo (soluzione salina), ketamina HCl (KET) e *R, S*-ketamina pamoato (KEP) in ratti femmine Sprague Dawley (SD). Il gruppo KET è stato iniettato per via sottocutanea (s.c.) due volte alla settimana alla dose di 60 mg/kg di peso corporeo, e il gruppo KEP è stato iniettato per via sottocutanea alla dose di 480 mg/kg di peso corporeo al mese. Gli animali sono stati sacrificati al giorno 84 per l'analisi istopatologica. INJ: iniezioni.

FIGG. da 12A a 12F sono immagini della colorazione con ematossilina ed eosina (HE) di tessuti del sito di iniezione di ratto, in cui le FIGG. 12A, 12C e 12E sono immagini rappresentative di tessuti del sito di iniezione di ketamina HCl con ingrandimento x40, x100, e x400, rispettivamente, e le FIGG. 12B, 12D e 12F sono immagini rappresentative di tessuti del sito di iniezione di *R, S*-ketamina pamoato con ingrandimento x40, x100 e x400, rispettivamente. Le stelle nere indicano le cellule infiammatorie.

FIGG. da 13A a 13F sono immagini della colorazione con HE di tessuti della vescica di ratto, in cui le FIGG. 13A e 13D sono immagini rappresentative di tessuti della vescica di ratto di Controllo con ingrandimento x400 e x40, rispettivamente; FIGG. 13B e 13E sono immagini rappresentative di tessuti della vescica di ratto KET con ingrandimento x400 e x40, rispettivamente; e FIGG. 13C e 13F sono immagini rappresentative di tessuti della vescica di ratto KEP con ingrandimento x400 e x40, rispettivamente.

FIGG. da 14A a 14F sono immagini della colorazione con HE di tessuti cerebrali di ratto nella corteccia prefrontale, in cui le FIGG. 14A e 14D sono immagini rappresentative di tessuti cerebrali di ratto di Controllo con ingrandimento x100 e x400, rispettivamente; FIGG. 14B e 14E sono immagini rappresentative di tessuti cerebrali di ratto KET con ingrandimento x100 e x400, rispettivamente; e FIGG. 14C e 14F sono immagini rappresentative di tessuti cerebrali di ratto KEP con ingrandimento x100 e x400, rispettivamente. Le stelle nere indicano le cellule granulari. Le frecce nere indicano le cellule piramidali.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

I seguenti esempi vengono utilizzati per illustrare la presente divulgazione. Un tecnico del ramo può facilmente comprendere gli altri vantaggi ed effetti della presente divulgazione, in base alla divulgazione della descrizione. La presente divulgazione può anche essere implementata o applicata come descritto in diversi esempi. È possibile modificare o alterare gli esempi di cui sopra per realizzare questa divulgazione senza violarne la portata, per diversi aspetti ed applicazioni.

Si nota inoltre che, come utilizzate in questa divulgazione, le forme singolari "un/uno", "un'/una" e "il/lo/la" includono referenti plurali, a meno che non siano espressamente e inequivocabilmente limitati ad un referente. Il termine "o" è utilizzato in modo intercambiabile con il termine "e/o" a meno che il contesto non indichi chiaramente il contrario.

La presente divulgazione è diretta ad un sale pamoato di ketamina con un rapporto tra ketamina e pamoato di 2:1.

In una forma di realizzazione, il sale pamoato di ketamina può essere amorfo o in una forma cristallina caratterizzata da un pattern XRPD comprendente uno, due, tre, quattro, cinque, sei, sette, otto, nove, dieci o più valori 2θ selezionati tra 6,0, 10,7, 11,6, 12,0, 13,0, 14,7, 15,0, 19,6, 22,2, 25,2 e 30,3 ($\pm 0,2 2\theta$). In un'altra forma di realizzazione, i valori 2θ vengono misurati utilizzando la radiazione $\text{CuK}\alpha$ a temperatura ambiente.

In una forma di realizzazione, la presente divulgazione fornisce un sale cristallino di *R*, *S*-ketamina pamoato che ha un pattern XRPD comprendente uno, due, tre, quattro, cinque, sei, sette, otto, nove, dieci o più valori 2θ selezionati tra 6,0, 10,7, 11,6, 12,0, 13,0, 14,7, 15,0, 19,6, 22,2, 25,2 e 30,3 ($\pm 0,2 2\theta$), o uno, due, tre, quattro, cinque, sei, sette, otto, nove, dieci o più valori 2θ selezionati tra 8,6, 15,3, 17,9, 18,6, 20,0, 21,1, 21,6, 23,4, 24,4, 25,9, 26,9, 28,6, 29,7, 32,4, 34,0 e 36,6 ($\pm 0,2 2\theta$). In un'altra forma di realizzazione, il sale cristallino di *R*, *S*-ketamina pamoato ha un pattern XRPD rappresentato da almeno uno dei seguenti: (i) il pattern XRPD comprendente uno, due, tre, quattro, cinque, sei, sette, otto, nove, dieci o più valori 2θ selezionati tra 6,0, 8,6, 10,7, 11,6, 12,0,

13,0, 14,7, 15,0, 15,3, 17,9, 18,6, 19,6, 20,0, 21,1, 21,6, 22,2, 23,3, 24,4, 25,2, 25,9, 26,9, 28,6, 29,7, 30,3, 32,4, 34,0 e 36,6 ($\pm 0,2 2\theta$); e (ii) il pattern XRPD mostrato in FIG. 2A. In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale cristallino di *R*, *S*-ketamina pamoato ha un pattern XRPD come mostrato in FIG. 2A.

In una forma di realizzazione, la presente divulgazione fornisce un sale cristallino di 5-ketamina pamoato che ha un pattern XRPD comprendente uno, due, tre, quattro, cinque, sei, sette, otto, nove, dieci o più valori 2θ selezionati tra 6,0, 10,8, 11,7, 12,0, 13,1, 14,6, 15,1, 19,7, 22,0, 25,2 e 30,1 ($\pm 0,2 2\theta$), o uno, due, tre, quattro, cinque, sei, sette, otto, nove, dieci o più valori 2θ selezionati tra 12,6, 18,2, 19,2, 20,1, 22,8, 23,3, 23,7, 24,1, 24,7, 27,3, 31,6, 45,4, 56,4 e 75,2 ($\pm 0,2 2\theta$). In un'altra forma di realizzazione, il sale cristallino di *S*-ketamina pamoato ha un pattern XRPD rappresentato da almeno uno dei seguenti: (i) il pattern XRPD comprendente uno, due, tre, quattro, cinque, sei, sette, otto, nove, dieci o più valori 2θ selezionati tra 6,0, 10,8, 11,7, 12,0, 12,6, 13,1, 14,6, 15,1, 18,2, 19,2, 19,7, 20,1, 22,0, 22,8, 23,3, 23,7, 24,1, 24,7, 25,2, 27,3, 30,1, 31,6, 45,4, 56,4 e 75,2 ($\pm 0,2 2\theta$); e (ii) il pattern XRPD mostrato in FIG. 2B. In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale cristallino di *S*-ketamina pamoato ha un pattern XRPD come mostrato in FIG. 2B.

In una forma di realizzazione, la presente divulgazione fornisce un sale cristallino di *R*-ketamina pamoato che ha un pattern XRPD comprendente uno, due, tre, quattro, cinque, sei, sette, otto, nove, dieci o più valori 2θ selezionati tra 6,0, 10,8, 11,7, 12,0, 13,1, 14,6, 15,0, 19,7, 22,0, 25,2 e 30,1 ($\pm 0,2 2\theta$), o uno, due, tre, quattro, cinque, sei, sette,

otto, nove, dieci o più valori 2θ selezionati tra 12,6, 18,2, 19,3, 20,6, 22,9, 23,6, 24,1, 24,7, 25,9, 27,3, 31,6, 45,4, 56,4 e 75,2 ($\pm 0,2 2\theta$). In un'altra forma di realizzazione, il sale cristallino di *R*-ketamina pamoato ha un pattern XRPD rappresentato da almeno uno dei seguenti: (i) il pattern XRPD comprendente uno, due, tre, quattro, cinque, sei, sette, otto, nove, dieci o più valori 2θ selezionati tra 6,0, 10,8, 11,7, 12,0, 12,6, 13,1, 14,6, 15,0, 18,2, 19,3, 19,7, 20,6, 22,0, 22,9, 23,6, 24,1, 24,7, 25,2, 25,9, 27,3, 30,1, 31,6, 45,4, 56,4 e 75,2 ($\pm 0,2 2\theta$); e (ii) il pattern XRPD mostrato in FIG. 2C. In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale cristallino di *R*-ketamina pamoato ha un pattern XRPD come mostrato in FIG. 2C.

La presente divulgazione è anche diretta ad un metodo di trattamento di un soggetto affetto da una malattia del SNC, comprendente somministrare al soggetto una quantità efficace di una composizione farmaceutica comprendente un sale pamoato di ketamina e un suo eccipiente farmaceuticamente accettabile.

In una forma di realizzazione, la malattia del SNC può includere, ma non è limitata a, MDD, MDD con rischio imminente di ideazione suicidaria, TRD, disturbo bipolare, disturbo ossessivo-compulsivo, PTSD, disturbo dello spettro autistico, tinnito, emicrania cronica refrattaria, asma, ansia, disturbi da uso di sostanze, disturbo da uso di alcol, disturbi alimentari, stato epilettico refrattario, ischemia cerebrale, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, ictus, lesione cerebrale traumatica, sclerosi multipla, e dolore.

La presente divulgazione è anche diretta ad un metodo per anestetizzare un soggetto che ne necessita, comprendente

somministrare al soggetto una quantità efficace di una composizione farmaceutica comprendente un sale pamoato di ketamina e un suo eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Il termine "paziente" o "soggetto" come qui utilizzato in modo intercambiabile nel contesto di una terapia si riferisce ad un essere umano o ad un animale non umano, come destinatario di una terapia o cura preventiva.

Come qui utilizzato, il termine "trattare" o "trattamento" si riferisce alla somministrazione di una quantità efficace di un sale pamoato di ketamina, un suo polimorfo, o una composizione farmaceutica contenente lo stesso a un soggetto che ne necessita per curare, attenuare, alleviare, curare, migliorare o prevenire una malattia, il suoi sintomi, o la predisposizione ad essa. Tale soggetto può essere identificato da un operatore sanitario sulla base dei risultati di qualsiasi metodo diagnostico adatto.

Come qui utilizzato, il termine "quantità efficace" si riferisce a una quantità terapeutica sufficiente a prevenire lo sviluppo, la recidiva o l'insorgenza di una malattia del SNC e uno o più sintomi della stessa, potenziare o migliorare un effetto profilattico di un'altra terapia, ridurre la gravità o la durata di un disturbo, migliorare uno o più sintomi di un disturbo, prevenire l'avanzamento di un disturbo psicotico o di un disturbo infiammatorio, e/o potenziare o migliorare un effetto terapeutico di un'altra terapia.

Come qui utilizzata, l'espressione "farmaceuticamente accettabile" si riferisce ad una sostanza che è accettabile per l'uso in

applicazioni farmaceutiche da un punto di vista tossicologico e che non interagisce negativamente con un principio attivo.

A seconda del tipo di composizioni farmaceutiche, l'eccipiente farmaceuticamente accettabile può essere scelto tra uno qualsiasi o una combinazione di eccipienti noti nell'arte. La scelta dell'eccipiente farmaceuticamente accettabile dipende in parte dal metodo di somministrazione desiderato da utilizzare. Per una composizione farmaceutica della presente divulgazione, un eccipiente dovrebbe essere scelto in modo da mantenere sostanzialmente la forma particolare di un composto attivo (ad esempio, un sale pamoato di ketamina), sia esso cristallino o meno. In altre parole, l'eccipiente non dovrebbe sostanzialmente alterare la forma in cui si trova il composto attivo. Né l'eccipiente dovrebbe altrimenti essere incompatibile con la forma di un composto attivo, ad esempio producendo qualsiasi effetto biologico indesiderato o altrimenti interagendo in modo deleterio con qualsiasi altro componente della composizione farmaceutica.

In alcune forme di realizzazione della presente divulgazione, la composizione farmaceutica viene somministrata al soggetto per via orale, endovenosa, intramuscolare, sottocutanea, intraperitoneale, intradermica, transdermica, intranasale, rettale, intratecale, intramucosale, o intraoculare.

In alcune forme di realizzazione della presente divulgazione, la composizione farmaceutica della presente divulgazione è formulata in una forma adatta per la somministrazione orale, e quindi la composizione farmaceutica può essere somministrata al soggetto mediante erogazione

orale. In alternativa, la composizione farmaceutica può essere formulata sotto forma di polvere secca, compressa, pastiglia orosolubile, capsula, granulo, o pillola.

La composizione farmaceutica della presente divulgazione può comprendere solo il sale pamoato di ketamina come principio attivo per uso anestetico e per il trattamento di una malattia del SNC. In altre parole, il sale pamoato di ketamina può servire come unico principio attivo come anestetico e prevenire o trattare una malattia del SNC nella composizione. In questa forma di realizzazione, la presente divulgazione fornisce una terapia sicura ed efficace per il trattamento di una malattia del SNC o un'anestesia mediante l'uso del solo sale pamoato di ketamina come principio attivo. In alternativa, in un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica può includere o essere somministrata a un soggetto in combinazione con un altro principio attivo a meno che l'effetto della divulgazione non venga inibito.

In una forma di realizzazione, un effetto terapeutico fornito dai sali pamoato di ketamina della presente divulgazione si manifesta entro 24 ore dalla somministrazione della composizione farmaceutica. In un'altra forma di realizzazione, i sali pamoato di ketamina della presente divulgazione mostrano un effetto terapeutico che dura per almeno 24 ore, almeno due giorni, almeno una settimana, almeno dieci giorni, o almeno due settimane.

Sono stati utilizzati diversi esempi per illustrare la presente divulgazione. Gli esempi che seguono non devono essere presi come limite alla portata della presente divulgazione.

Esempio 1-1. Preparazione di *R, S*-ketamina base libera (1)

10 g di *R, S*-ketamina cloridrato sono stati disciolti in 100 mL di acqua, e poi sono stati aggiunti 150 mL di soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio con agitazione per 10 minuti. La miscela di reazione è stata estratta con diclorometano (100 mL × 2). Gli strati organici separati sono stati combinati e distillati a pressione ridotta per ottenere *R, S*-ketamina base libera (1).

Esempio 1-2. Preparazione del sale di acido (-)-*O, O'*-di-*p*-toluoil-*L*-tartarico di *R*-ketamina (2)

Acido di-*p*-toluoil-*L*-tartarico (13 g, 33,6 mmol) e *R, S*-ketamina base libera (8 g, 33,6 mmol) sono stati disciolti in etanolo (EtOH, 160 mL) con agitazione per 5 minuti. Sono stati aggiunti goccia a goccia 10 mL di acqua alla soluzione a temperatura ambiente, seguiti da agitazione per 1 ora per ottenere un precipitato. La soluzione filtrata è stata raccolta dopo filtrazione per aspirazione ed essiccata sotto vuoto. Il residuo è stato disciolto in 100 mL di soluzione di etanolo al 60% (cioè EtOH:H₂O = 3:2) a 60 °C e raffreddato a temperatura ambiente per 1 ora per ottenere il solido, seguito da essiccazione sotto vuoto.

La polvere risultante è stata analizzata mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC), calorimetria a scansione differenziale (DSC), rotazione ottica, spettro di risonanza magnetica nucleare (NMR), e informazioni di letteratura. La caratterizzazione del sale di acido (-)-*O, O'*-di-*p*-toluoil-*L*-tartarico di *R*-ketamina (2) è stata confermata mediante rotazione specifica, punto di fusione (p.f.) e purezza chirale HPLC come mostrato di seguito:

p.f. = 133,5-141,3 °C,

$[\alpha]_D^{25} = -75^\circ$

, c = 1,0, dimetil formammide, purezza chirale = 98,4%. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,87 (d, 4H, J = 8,0 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,44 (m, 3H), 7,36 (d, 4H, J = 8,0 Hz), 5,74 (s, 2H), 2,66-2,32 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,04 (s, 3H), 1,90-1,58 (m, 6H).

Esempio 1-3. Preparazione del sale di acido (-)-O,O'-di-p-toluoil-L-tartarico di S-ketamina (3)

Il precipitato dell'Esempio 1-2 è stato essiccato a pressione ridotta. Il solido è stato disciolto in 100 mL di soluzione di etanolo al 40% (cioè EtOH:H₂O = 2:3) a 60 °C e raffreddato a temperatura ambiente per 1 ora per ottenere il solido, seguito da essiccazione sotto vuoto.

La polvere risultante è stata analizzata mediante HPLC, DSC, rotazione ottica, spettro NMR e informazioni di letteratura. La caratterizzazione del sale di acido (-)-O,O'-di-p-toluoil-L-tartarico di S-ketamina (3) è stata confermata mediante rotazione specifica, punto di fusione (p.f.) e purezza chirale HPLC come mostrato di seguito:

p.f. = 157,1-163,3 °C,

$[\alpha]_D^{25} = -108^\circ$

, c = 1,0, dimetil formammide, purezza chirale = 100%. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,87 (d, 4H, J = 7,6 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,44 (m, 3H), 7,36 (d, 4H, J = 8,0 Hz), 5,74 (s, 2H), 2,64-2,31 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,91-1,59 (m, 6H).

Esempio 1-4. Preparazione di R-ketamina pamoato (6) (Cristallo)

Il sale di acido di-p-toluoil-L-tartarico di *R*-ketamina (2) è stato disciolto in dieci volte tetraidrofurano (THF) mediante agitazione da 2 °C a 10 °C. Alla soluzione è stato aggiunto cloridrato (37%) per ottenere un precipitato, e il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione per aspirazione per ottenere *R*-ketamina cloridrato (4). *R*-ketamina cloridrato (4) e pamoato disodico sono stati disciolti separatamente in dieci volte acqua. Successivamente, l'acqua è stata distillata dalla miscela di reazione mediante decompressione. Il residuo è stato disciolto in etanolo agitando a 60 °C e ricristallizzato abbassando la temperatura.

La polvere risultante è stata analizzata mediante HPLC, DSC, infrarosso (IR), pattern di diffrazione di raggi X (XRD), e spettri NMR. La caratterizzazione della forma cristallina di *R*-ketamina pamoato (6) è stata confermata dai risultati dell'analisi e dalla rotazione specifica di *R*-ketamina pamoato (6) di

$$[\alpha]_D^{25} = +67^\circ$$

.

Esempio 1-5. Preparazione di S-ketamina pamoato (7) (Cristallo)

Il sale di acido di-p-toluoil-L-tartarico di *S*-ketamina (3) è stato disciolto in dieci volte tetraidrofurano (THF) mediante agitazione da 2 °C a 10 °C. Alla soluzione è stato aggiunto cloridrato (37%) per ottenere un precipitato, e il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione per aspirazione per ottenere *S*-ketamina cloridrato (5). *S*-ketamina cloridrato (5) e pamoato disodico sono stati disciolti separatamente in dieci volte acqua. Successivamente, l'acqua è stata distillata dalla miscela di

reazione mediante decompressione. Il residuo è stato ricristallizzato con etanolo agitando a 60 °C ed isolato mediante filtrazione sotto vuoto.

La polvere risultante è stata analizzata mediante HPLC, DSC, rotazione ottica, IR, XRD, e spettri NMR. La caratterizzazione della forma cristallina di *S*-ketamina pamoato (7) è stata confermata dai risultati dell'analisi e dalla rotazione specifica di *S*-ketamina pamoato (7) di

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25^{\circ}} = -67^{\circ}$$

.

Esempio 1-6. Preparazione di *R*-ketamina pamoato (Amorfo)

R-ketamina pamoato (6) è stata disciolta in metanolo, e il solvente è stato rimosso a pressione ridotta per ottenere la forma amorfa di *R*-ketamina pamoato.

La polvere risultante è stata analizzata mediante HPLC, DSC, rotazione ottica, IR, XRD, e spettri NMR. La caratterizzazione della forma amorfa di *R*-ketamina pamoato è stata confermata dai risultati dell'analisi e dalla rotazione specifica di *R*-ketamina pamoato di

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25^{\circ}} = +67^{\circ}$$

.

Esempio 1-7. Preparazione del sale di *S*-ketamina pamoato (Amorfo)

S-ketamina pamoato (7) è stata disciolta in metanolo, e il solvente è stato rimosso a pressione ridotta per ottenere la forma amorfa di *S*-ketamina pamoato.

La polvere risultante è stata analizzata mediante HPLC, DSC, rotazione ottica, IR, XRD, e spettri NMR. La caratterizzazione della forma

amorfa di *S*-ketamina pamoato è stata confermata dai risultati dell'analisi e dalla rotazione specifica di *S*-ketamina pamoato di

$$[\alpha]_D^{25} = -67^\circ$$

Esempio 1-8. Preparazione di *R*, *S*-ketamina pamoato (Cristallo)

Sono stati aggiunti ketamina HCl e acqua deionizzata per formare una soluzione, che è stata aggiunta goccia a goccia a una soluzione acquosa di pamoato disodico monoidrato con agitazione in un pallone a fondo tondo. La miscela è stata agitata costantemente a temperatura ambiente per 1 ora. Questa miscela di reazione è stata filtrata e la polvere è stata raccolta ed essiccata a pressione ridotta. La polvere risultante è stata analizzata mediante HPLC, DSC, IR, XRD e spettri NMR.

Esempio 1-9. Preparazione di *R*, *S*-ketamina pamoato (Amorfo)

Le polveri raccolte dall'Esempio 1-8 sono state disciolte in metanolo. Inoltre, il solvente è stato rimosso a pressione ridotta ed essiccato per ottenere la forma amorfa di *R*, *S*-ketamina pamoato. La polvere risultante è stata analizzata mediante HPLC, DSC, IR, XRD e spettri NMR.

Esempio 2. Caratterizzazione di ketamina pamoato

Il sale pamoato di ketamina pamoato ottenuto dall'Esempio 1 era cristallino o amorfo. Con il microscopio polarizzatore Olympus CX41, tali

polveri dense, cristalline e non cristalline, sono state mostrate nelle FIGG. 1A e 1B, rispettivamente.

Inoltre, le caratterizzazioni di *R*, *S*-ketamina pamoato, *S*-ketamina pamoato e *R*-ketamina pamoato in forma amorfa o cristallina sono state analizzate mediante HPLC, DSC, IR, XRD e spettri NMR. I processi di tali analisi e le caratterizzazioni di ketamina pamoato sono stati descritti in dettaglio come segue.

Esempio 2-1. Analisi XRPD

Il pattern di diffrazione di raggi X su polveri (XRPD) è stato ottenuto su un diffrattometro a raggi X su polveri Bruker D8 Discover, dotato di una sorgente di radiazione $\text{CuK}\alpha$ di lunghezza d'onda ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$), operante a 40 kV e 40 mA.

Ciascun campione è stato scansionato tra 2° e 80° in 2θ , con una dimensione del passo di $0,02^\circ$ in 2θ e una velocità di scansione di 0,6 secondi/passaggio. Le posizioni dei picchi angolari in 2θ e i corrispondenti dati I/I_0 per tutte le forme cristalline dei picchi di ketamina pamoato con intensità pari o superiori al 10% del picco più grande sono stati tabulati nella Tabella 1 di seguito.

Forme cristalline e forme amorfe dei sali di *S*-ketamina pamoato, *R*-ketamina pamoato e *R*, *S*-ketamina pamoato sono state caratterizzate mediante XRD, e i risultati sono stati forniti nelle FIG. da 2A a 2F.

Tabella 1. Picchi di diffrazione di raggi X delle forme cristalline di *R*, *S*-ketamina pamoato, *S*-ketamina pamoato e *R*-ketamina pamoato

R, S-ketamina pamoato			S-ketamina pamoato			R-ketamina pamoato		
2θ [gradi]	spaziatura d	I/I ₀	2θ [gradi]	spaziatura d	I/I ₀	2θ [gradi]	spaziatura d	I/I ₀
6,0	14,70	10,1	6,0	14,72	13,7	6,0	14,75	14,3
8,6	10,32	14,7	-	-	-	-	-	-
10,7	8,26	22,7	10,8	8,19	19,3	10,8	8,19	25,0
11,6	7,64	32,1	11,7	7,56	36,1	11,7	7,56	46,4
12,0	7,34	100,0	12,0	7,35	34,0	12,0	7,35	39,8
-	-	-	12,6	7,01	12,1	12,6	7,01	15,9
13,0	6,79	80,1	13,1	6,76	38,8	13,1	6,77	46,9
14,7	6,01	50,0	14,6	6,08	16,5	14,6	6,07	19,3
15,0	5,91	59,0	15,1	5,87	26,7	15,0	5,89	33,4
15,3	5,75	11,6	-	-	-	-	-	-
17,9	4,96	63,0	-	-	-	-	-	-
-	-	-	18,2	4,87	48,9	18,2	4,86	57,0
18,6	4,77	40,0	-	-	-	-	-	-
-	-	-	19,2	4,61	32,7	19,3	4,60	38,4
19,6	4,53	40,4	19,7	4,50	22,4	19,7	4,50	28,2
20,0	4,43	28,0	20,1	4,41	12,4	20,6	4,31	10,8

R, S-ketamina pamoato			S-ketamina pamoato			R-ketamina pamoato		
2θ [gradi]	spaziatura d	I/I ₀	2θ [gradi]	spaziatura d	I/I ₀	2θ [gradi]	spaziatura d	I/I ₀
21,1	4,22	14,1	-	-	-	-	-	-
21,6	4,11	28,6	-	-	-	-	-	-
22,2	4,00	15,1	22,0	4,04	15,6	22,0	4,04	19,7
-	-	-	22,8	3,89	21,0	22,9	3,89	25,4
23,3	3,81	46,5	23,3	3,81	16,4	23,6	3,76	22,0
-	-	-	23,7	3,76	18,1	24,1	3,69	20,4
24,4	3,65	37,3	24,1	3,69	15,8	-	-	-
-	-	-	24,7	3,60	12,3	24,7	3,60	17,1
25,2	3,54	26,8	25,2	3,53	13,6	25,2	3,53	16,9
25,9	3,42	14,7	-	-	-	25,9	3,43	13,6
26,9	3,31	20,0	-	-	-	-	-	-
-	-	-	27,3	3,27	13,2	27,3	3,26	19,3
28,6	3,11	16,0	-	-	-	-	-	-
29,7	3,00	16,1	-	-	-	-	-	-
30,3	2,95	20,7	30,1	2,97	11,9	30,1	2,97	14,9
-	-	-	31,6	2,83	100,0	31,6	2,83	100,0

<i>R</i> , S-ketamina pamoato			S-ketamina pamoato			<i>R</i> -ketamina pamoato		
2θ [gradi]	spaziatura d	I/I ₀	2θ [gradi]	spaziatura d	I/I ₀	2θ [gradi]	spaziatura d	I/I ₀
32,4	2,76	11,6	-	-	-	-	-	-
34,0	2,64	18,6	-	-	-	-	-	-
36,6	2,45	10,8	-	-	-	-	-	-
-	-	-	45,4	2,00	49,4	45,4	2,00	54,2
-	-	-	56,4	1,63	10,6	56,4	1,63	16,6
-	-	-	75,2	1,26	12,3	75,2	1,26	12,2

Esempio 2-2. Analisi NMR

I sali di *R*, S-ketamina pamoato, S-ketamina pamoato e *R*-ketamina pamoato sono stati disciolti in un solvente di deuterio (DMSO) e gli spettri NMR sono stati ottenuti utilizzando uno spettrometro NMR Bruker Ascend TM da 400 MHz.

Le caratterizzazioni dei sali di *R*, S-ketamina pamoato, S-ketamina pamoato e *R*-ketamina pamoato sono state confermate mediante spettroscopia ¹H-NMR (come illustrato nella Tabella 2 e nelle FIGG. da 3A a 3C). Inoltre, S-ketamina pamoato e *R*-ketamina pamoato sono stati sottoposti a spettroscopia ¹³C-NMR e gli spostamenti chimici sono stati riportati in ppm (come illustrato nella Tabella 3 e nelle FIGG. 4A e 4B).

Tabella 2. Dati $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) di *R*, *S*-ketamina pamoato, *S*-ketamina pamoato e *R*-ketamina pamoato

Composto	<i>R</i> , <i>S</i> -ketamina pamoato (Cristallo)	<i>S</i> -ketamina pamoato (Cristallo)	<i>R</i> -ketamina pamoato (Cristallo)
Spostamento chimico (δ ppm)	1,96-1,57 (m, 12H)	1,95-1,51 (m, 12H)	1,97-1,53 (m, 12H)
	2,12 (s, 6H)	2,19 (s, 6H)	2,15 (s, 6H)
	2,51-2,34 (m, 4H)	2,51-2,34 (m, 4H)	2,50-2,37 (m, 4H)
	4,72 (s, 2H)	4,74 (s, 2H)	4,72 (s, 2H)
	7,09 (dd, 2H, $J = 14,8$ Hz, 7,2 Hz)	7,08 (dd, 2H, $J = 14,8$ Hz, 7,2 Hz)	7,08 (dd, 2H, $J = 14,8$ Hz, 7,2 Hz)
	7,21 (dd, 2H, $J = 8,4$ Hz, 1,2 Hz)	7,21 (dd, 2H, $J = 15,2$ Hz, 7,2 Hz)	7,21 (dd, 2H, $J = 15,2$ Hz, 7,2 Hz)
	7,51 (m, 6H)	7,52 (m, 6H)	7,52 (m, 6H)
	7,75 (dd, 4H, $J = 16,4$ Hz, 8 Hz)	7,82 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,73 (d, 2H, $J = 8$ Hz)	7,79 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,73 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz)
	8,17 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz)	8,19 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz)	8,17 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz)

Composto	<i>R</i> , <i>S</i> -ketamina pamoato (Cristallo)	<i>S</i> -ketamina pamoato (Cristallo)	<i>R</i> -ketamina pamoato (Cristallo)
	8,29 (s, 2H)	8,30 (s, 2H)	8,28 (s, 2H)

Tabella 3. Dati ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO) di *S*-ketamina pamoato e *R*-ketamina pamoato

Composto	<i>S</i> -ketamina pamoato (Cristallo)	<i>R</i> -ketamina pamoato (Cristallo)	Numero di carboni	Assegnazione
Spostamento chimico (δ ppm)	20,3	20,3	1C	Ph-CH ₂ -Ph
	21,4	21,3	2C	-CH ₂ -
	28,6	28,7	6C	-CH ₂ -
	37,2	37,3	2C	N-CH ₃
	71,1	70,9	2C	>C-N
	119,8	119,6	2C	Aromatico, =C<
	120,3	120,3	2C	Aromatico, =CH-
	122,4	122,4	2C	Aromatico, =CH-
	124,0	124,0	2C	Aromatico, =CH-

Composto	S-ketamina pamoato (Cristallo)	R-ketamina pamoato (Cristallo)	Numero di carboni	Assegnazione
	126,9	126,8	2C	Aromatico, =C<
	127,4	127,4	2C	Aromatico, =CH-
	128,3	128,2	2C	Aromatico, =C<
	129,9	129,9	2C	Aromatico, =C<
	130,3	130,3	2C	Aromatico, =CH-
	131,7	131,4	4C	Aromatico, =CH-
	131,9	131,8	4C	Aromatico, =CH-
	134,0	133,8	2C	Aromatico, =C<
	136,0	136,1	2C	Aromatico, =C-OH
	155,9	155,9	2C	Aromatico, =C-Cl

Composto	S-ketamina pamoato (Cristallo)	R-ketamina pamoato (Cristallo)	Numero di carboni	Assegnazione
	172,4	172,2	2C	O-C=O
	206,9	206,7	2C	>C=O

Esempio 2-3. Analisi di spettroscopia infrarossa in trasformata di Fourier (FT-IR)

I polimorfi di ketamina pamoato sono stati ulteriormente caratterizzati mediante spettroscopia infrarossa (IR) ottenuta in un disco utilizzando un sistema Bruker FPA-FTIR Vertex 70V, Hyperion 3000, e i risultati sono stati mostrati nelle FIGG. da 5A a 5E. Le assorbanze IR (in numeri d'onda, cm^{-1}) sufficienti per identificare le forme cristalline e amorphe degli enantiomeri *S*, *R* di ketamina pamoato sono state riportate nella Tabella 4 di seguito.

Tabella 4. Picchi FT-IR di S-ketamina pamoato, R-ketamina pamoato e R, S-ketamina pamoato

S-ketamina pamoato (Cristallo) cm^{-1}	S-ketamina pamoato (Cristallo) cm^{-1}	S-ketamina pamoato (Amorfo) cm^{-1}	R-ketamina pamoato (Amorfo) cm^{-1}	R, ketamina pamoato (Amorfo) cm^{-1}	S-
1	1	1	1		
716	716	715	715	715	
731	730	-	-	-	
760	759	755	756	755	
812	811	811	812	812	

S-ketamina pamoato (Cristallo) cm ⁻¹ 1	S-ketamina pamoato (Cristallo) cm ⁻¹ 1	S-ketamina pamoato (Amorfo) cm ⁻¹ 1	R-ketamina pamoato (Amorfo) cm ⁻¹ 1	R, S- ketamina pamoato (Amorfo) cm ⁻¹
832	832	831	831	831
853	854	-	-	-
895	901	-	-	-
1049	1048	1048	1048	1048
1087	1087	1084	1083	1083
1143	1143	1149	1148	1148
1233	1233	1232	1232	1232
1333	1332	1334	1335	1334
1352	1351	1351	1351	1351
1393	1392	1392	1392	1392
1448	1448	1449	1450	1449
1509	1510	1509	1509	1509
1556	1554	1561	1561	1561
1643	1643	1641	1641	1641
1728	1727	1724	1725	1725

Esempio 2-4. Analisi DSC

L'analisi di calorimetria a scansione differenziale (DSC) dei campioni di R, S-ketamina pamoato, S-ketamina pamoato e R-ketamina

pamoato ha mostrato una transizione vetrosa a circa 233 °C, 212 °C e 214 °C, che indica che tali campioni erano in forma cristallina (vedere FIGG. da 6A a 6C). L'analisi DSC del campione di *R*, *S*-ketamina pamoato ha mostrato una transizione vetrosa a circa 213 °C, che indica che il campione era amorfo (vedere FIG. 6D). L'analisi DSC dei campioni di *S*-ketamina pamoato e *R*-ketamina pamoato ha mostrato una transizione vetrosa a circa 210 °C e 193 °C, che indica che i campioni erano amorfi (vedere FIGG. 6E e 6F). L'analisi DSC è stata eseguita utilizzando un Mettler Toledo DSC3 in condizioni standard.

L'analisi DSC per le forme cristalline degli enantiomeri *S*, *R* e la forma racemica di ketamina pamoato sono state riepilogate nella Tabella 5 di seguito.

Tabella 5. Picchi di analisi DSC di *S*-ketamina pamoato e *R*-ketamina pamoato

N.	Composto	Temperatura iniziale (°C)
1	<i>S</i> -ketamina pamoato (Cristallo)	212,1
2	<i>R</i> -ketamina pamoato (Cristallo)	214,0

Esempio 2-5. Analisi HPLC

La purezza chirale di *S*-ketamina pamoato o di *R*-ketamina pamoato è stata ottenuta utilizzando un sistema di cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) Agilent 1260 Infinity II con colonna chirale (Agilent Poroshell 120 Chiral-V 2,7 µm, 4,6 × 150 mm) in condizioni interne. Per l'analisi HPLC, la purezza chirale della forma *S* era 100% (tempo di ritenzione (RT): 9,0 min) e la purezza chirale della forma *R* era 100% (RT: 9,5 min). I risultati dell'analisi HPLC di *S*-ketamina pamoato,

R-ketamina pamoato e *R*, *S*-ketamina pamoato sono stati mostrati nelle FIGG. da 7A a 7C.

Esempio 2-6. Analisi di Karl Fischer

L'analisi di Karl Fischer ha indicato che i campioni utilizzati in questi esempi non contenevano acqua e non erano in forma idrata (contenuto di acqua: 0,329% per ketamina pamoato). L'analisi di Karl Fischer è stata eseguita utilizzando Metrohm 870 KF Titrino plus in condizioni standard.

Esempio 3. Effetti antidepressivi *in vivo*

Un modello animale di simil-depressione indotta da desametasone (di seguito abbreviato come DEX) è stato utilizzato per valutare gli effetti antidepressivi di ketamina HCl (KET), *R*, *S*-ketamina pamoato (KEP), *S*-ketamina pamoato (S-KEP) e *R*-ketamina pamoato (R-KEP) a una dose equivalente (120 mg/kg di ketamina base libera). Il protocollo di questo studio è stato mostrato in FIG. 8 e descritto di seguito.

Topi ICR neonatali (BioLASCO, Taipei, Taiwan) sono stati iniettati per via intraperitoneale con soluzione salina o DEX nel giorno 1, 2 e 3 postnatale (P1, P2 e P3) a dosi di 0,5 mg/kg, 0,3 mg/kg e 0,1 mg/kg, rispettivamente. I topi che hanno ricevuto soluzione salina sono stati chiamati gruppo di Controllo e i topi che hanno ricevuto DEX sono stati divisi nei gruppi KET, KEP, S-KEP, R-KEP e Soluzione salina (n = da 10 a 14 topi in ciascun gruppo). I farmaci sono stati poi iniettati per via sottocutanea nei topi dei gruppi corrispondenti al giorno 35 postnatale, mentre ai topi dei gruppi Controllo e Soluzione salina sono stati iniettati

volumi uguali di soluzione salina allo 0,9%. I farmaci per la somministrazione sono stati preparati in soluzione salina tamponata con fosfato (PBS) e poi ben miscelati mediante vortex ad alta velocità prima dell'iniezione.

Gli effetti antidepressivi sono stati valutati mediante il test del nuoto forzato (FST), eseguito il giorno di dosaggio 1 (P36) e il giorno di dosaggio 10 (P45) dopo la somministrazione del farmaco. I topi di tutti i gruppi sono stati addestrati a nuotare prima della somministrazione del farmaco. Durante il FST, i topi sono stati posti individualmente in cilindri di vetro da 5 L (altezza 27 cm, diametro 18 cm) riempiti con 4 L di acqua (23 ± 1 °C). È stata osservata la durata totale del tempo di immobilità durante i 5 minuti di FST. I risultati sono stati presentati come media \pm SEM. Il test t di Student è stato utilizzato per analizzare il gruppo Soluzione salina (gruppo di topi trattati con DEX iniettati con soluzione salina) rispetto agli altri gruppi in ciascun punto temporale. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ indicano differenze significative rispetto al gruppo Soluzione salina.

I topi esposti nel periodo neonatale a DEX hanno mostrato un aumento significativo del tempo di immobilità durante FST rispetto al gruppo Controllo. Il risultato di FST in FIG. 9 ha mostrato che tutti KET, KEP, S-KEP e R-KEP hanno ridotto i tempi di immobilità il giorno 1 e il giorno 10 dopo la somministrazione, che erano aumentati nei topi trattati con DEX.

Inoltre, il comportamento di sedazione è stato valutato anche mediante una scala di valutazione della sedazione dei roditori (Tabella 6)

immediatamente dopo la somministrazione del farmaco fino a 14 giorni. Come mostrato in FIG. 10, i topi nel gruppo KET hanno mostrato immediatamente un comportamento correlato alla sedazione pesante dopo l'iniezione, e questo effetto è stato completamente recuperato fino a 2 ore dopo la somministrazione. I topi trattati con KEP, S-KEP e R-KEP hanno mostrato un comportamento normale da 0 a 14 giorni post-iniezione.

Tabella 6. Contenuto della scala di valutazione della sedazione dei roditori

Punteggio	Contenuto della valutazione
5-sveglia, attivo	Impegnato nella locomozione, nell'accudimento, nei movimenti della testa o nella toelettatura
4-sveglia, inattivo	Occhi completamente aperti, testa alta, locomozione, accudimento o toelettatura minimi o assenti, postura normale
3-sedazione lieve	Occhi parzialmente chiusi, testa leggermente abbassata, locomozione compromessa inclusa postura anormale, uso solo di alcuni arti, trascinamento e inciampo
2-sedazione moderata	Testa prevalentemente o completamente abbassata, occhi parzialmente chiusi, postura appiattita, nessun movimento spontaneo
1-sedazione pesante	Occhi principalmente chiusi, perdita del riflesso di raddrizzamento

Punteggio	Contenuto della valutazione
0-addormentato	Occhi completamente chiusi, corpo rilassato, addormentato

Di conseguenza, KET, KEP, S-KEP e R-KEP hanno tutti rivelato effetti antidepressivi a rapida insorgenza su FST dopo una singola iniezione ad una dose equivalente (120 mg/kg di ketamina base libera), e questo effetto è durato almeno 10 giorni sui topi trattati con DEX. Sorprendentemente, nei gruppi KEP, S-KEP e R-KEP, la sedazione o altri effetti psicomimetici correlati alla ketamina e disturbi del sistema nervoso non si sarebbero verificati dopo la somministrazione, il che implica che KEP, S-KEP e R-KEP avevano un'altra proprietà benefica per essere usati come antidepressivi rispetto a KET.

Esempio 4. Studio tossicologico a dosi ripetute in vivo

È stato condotto uno studio tossicologico a dosi ripetute di 3 mesi su ratti femmine Sprague Dawley (SD) di 10 settimane (BioLASCO, Taipei, Taiwan) per valutare le reazioni di tossicità di ketamina HCl (KET) e di R, S-ketamina pamoato (KEP) ad una dose totale equivalente (1440 mg/kg di ketamina base libera) per 12 settimane. Il protocollo di questo studio è stato mostrato in FIG. 11 e descritto di seguito.

I ratti del gruppo KET hanno ricevuto per via sottocutanea 60 mg/kg di peso corporeo due volte a settimana per 12 settimane. È stata scelta la dose di 60 mg/kg per iniezione sottocutanea poiché è stato testato che una dose più elevata era letale per i ratti. I ratti del gruppo Controllo hanno ricevuto per via sottocutanea una quantità equivalente (come il gruppo KET) di soluzione salina allo 0,9%. I ratti del gruppo KEP

hanno ricevuto per via sottocutanea 480 mg/kg di peso corporeo al mese per 12 settimane. Tutti gli animali sono stati sacrificati per l'analisi tossicologica terminale.

Per la valutazione del sito di iniezione, i ratti che hanno ricevuto ketamina HCl hanno mostrato un eritema nel sito di iniezione, che gradualmente è diventato una ferita aperta dopo le somministrazioni, mentre i ratti nei gruppi Controllo e KEP hanno mostrato superfici cutanee normali dopo le iniezioni.

Per l'analisi istopatologica, i siti di iniezione di KET hanno rivelato danni morfologici su epidermide, derma, sottocute e tessuti muscolari (FIG. 12A) e l'infiltrazione di cellule infiammatorie nei tessuti connettivi è stata riscontrata nelle immagini a maggiore ingrandimento (FIGG. 12C e 12E). Per il gruppo KEP, l'analisi istopatologica ha mostrato una morfologia normale delle fette di pelle nei siti di iniezione (FIG. 12B). Attraverso immagini a maggiore ingrandimento si è trovato anche che KEP provoca l'infiltrazione di cellule infiammatorie nei tessuti connettivi; tuttavia, la densità delle cellule infiammatorie in campi microscopici era molto inferiore a quella del gruppo KET (FIGG. 12D e 12F). Ad un campo ingrandito di 400 volte (FIG. 12F), si è trovato che il sito di iniezione del gruppo KEP causava alcuni spazi focali vuoti simili a cisti, dove le particelle di *R, S*-ketamina pamoato potrebbero esistere ed essere state diffuse o eliminate nel sistema circolatorio. Le particelle di ketamina pamoato non hanno indotto aggregazione o incapsulamento delle cellule infiammatorie.

È stato riportato che l'abuso di ketamina causa cistite della vescica [26]; pertanto, in questo esempio è stata condotta anche l'analisi istopatologica dei tessuti della vescica. Le superfici epiteliali apicali della vescica erano ruvide nei gruppi Controllo e KEP (FIGG. 13A e 13C; ingrandimento: x400), ma lisce nel gruppo KET (FIG. 13B; ingrandimento: x400). Inoltre, i gruppi Controllo e KEP avevano pieghe delle mucose sottili (FIG. 13D e 13F; ingrandimento: x40), mentre il gruppo KET presentava pieghe delle mucose sporgenti e allargate (FIG. 13E; ingrandimento: x40), indicando un'espansione fibrosa nei tessuti connettivi.

Per la valutazione del sistema nervoso centrale, sono state raccolte fette di cervello di ratto per l'esame patologico macroscopico. Nella corteccia prefrontale, mancavano le cellule granulari e la morfologia delle cellule piramidali cambiava diventando piccola o restringendosi come nel processo di degradazione nei ratti del gruppo KET (FIGG. 14B e 14E). D'altra parte, la morfologia neuronale nella corteccia prefrontale dei ratti Controllo e KEP era normale (FIGG. 14A, 14C, 14D, e 14F).

Di conseguenza, la dose massima tollerata (MTD) di KET tramite iniezione sottocutanea era di 60 mg/kg di ketamina base libera nei ratti. Una singola iniezione sottocutanea di KEP a 480 mg/kg di ketamina base libera è risultata superiore alla dose LD₅₀ di ketamina (229 mg/kg) ed è stata ben tollerata nei ratti. Il trattamento subcronico ad alte dosi di KEP per 12 settimane nei ratti non ha causato cambiamenti patologici della vescica e del cervello, mentre i ratti KET hanno mostrato cambiamenti tra cui fibrosi della vescica e alterazioni della morfologia neuronale nel

cervello. Secondo questi risultati, KEP ha prodotto effetti tossici molto inferiori rispetto a KET a una dose totale equivalente.

Esempio 5. Valutazione del sito di iniezione *in vivo*

Uno studio specifico *in vivo* per valutare la reazione nel sito di iniezione di KEP è stato condotto su cani beagle (KITAYAMA LABES, CO., LTD. Ina, Giappone). Quattro cani maschi sono stati iniettati con KEP ad una dose equivalente (44 mg/kg di ketamina base libera). I punteggi di eritema/escara cutanei di Draize (Tabella 7 di seguito) sono stati utilizzati per valutare le reazioni nel sito di iniezione nei giorni 1, 2, 4, 8 e 15 dopo la somministrazione di KEP.

Tabella 7. Scala di valutazione di eritema/escara cutanei di

Draize

Punteggio	Formazione di eritema ed escara
0	Nessun eritema
1	Eritema molto leggero (appena percettibile)
2	Eritema ben definito
3	Eritema da moderato a grave
4	Gradazione dell'eritema da eritema grave (rosso barbabetola) a formazioni di escara

Precedenti studi tossicologici a dosi ripetute condotti sui ratti avevano dimostrato che KEP aveva una minore risposta nel sito di iniezione sia mediante l'osservazione del sito locale che mediante l'analisi patologica. Questo esempio ha mostrato ulteriori prove a sostegno della sicurezza nel sito di iniezione di KEP nei cani. Secondo la

valutazione della scala di Draize, in tutti e quattro i cani beagle non è stato osservato alcun eritema nei siti di iniezione dal giorno 1 al giorno 15 dopo la somministrazione di una singola dose elevata di KEP (Tabella 8).

Tabella 8. Valutazione del sito di iniezione del singolo animale mediante la scala di valutazione di eritema/escara cutanei di Draize

Numero dell'animale	Osservazione	Giorno di osservazione
1001	Nessun eritema (punteggio 0)	Giorno 1, 2, 4, 8, 15
1002	Nessun eritema (punteggio 0)	Giorno 1, 2, 4, 8, 15
1003	Nessun eritema (punteggio 0)	Giorno 1, 2, 4, 8, 15
1004	Nessun eritema (punteggio 0)	Giorno 1, 2, 4, 8, 15

Da quanto sopra, i sali di ketamina, inclusi *R*, *S*-ketamina pamoato, *S*-ketamina pamoato e *R*-ketamina pamoato, e i loro polimorfi forniti nella presente divulgazione hanno effetti antidepressivi a rapida insorgenza e simili a quelli di ketamina cloridrato.

Sorprendentemente, l'effetto antidepressivo non si accompagna al comportamento di sedazione nei topi trattati con *R*, *S*-ketamina pamoato, *S*-ketamina pamoato e *R*-ketamina pamoato, mentre il comportamento di sedazione si verifica nei topi che hanno ricevuto

ketamina HCl immediatamente e dura 2 ore dopo la somministrazione. La tossicità subcronica della somministrazione di *R, S*-ketamina pamoato per 12 settimane nei ratti non causa cambiamenti patologici della vescica e del cervello, mentre i ratti che hanno ricevuto ketamina cloridrato mostrano cambiamenti tra cui fibrosi della vescica e alterazioni della morfologia neuronale nel cervello. Inoltre, *R, S*-ketamina pamoato ha una reazione nel sito di iniezione sottocutanea più lieve rispetto alla ketamina cloridrato.

Questi risultati indicano che i sali di ketamina e i suoi polimorfi forniti nella presente divulgazione hanno meno effetti collaterali e una dose tollerabile più elevata, cioè hanno una sicurezza maggiore rispetto alla ketamina HCl e quindi sono utili per applicazioni farmaceutiche.

Sebbene alcune delle forme di realizzazione della presente divulgazione siano state descritte in dettaglio sopra, è tuttavia possibile per i tecnici ordinari del ramo apportare varie modifiche e cambiamenti alle particolari forme di realizzazione mostrate senza allontanarsi sostanzialmente dagli insegnamenti e dai vantaggi di la presente divulgazione. Tali modifiche e cambiamenti sono compresi nella portata della presente divulgazione come esposta nelle rivendicazioni allegate.

Riferimenti:

1. [1] Wang, R., Zhang, Z., Kumar, M., Xu, G., & Zhang, M. (2019) Neuroprotective potential of ketamine prevents developing brain structure impairment and alteration of neurocognitive function induced via isoflurane through the PI3K/AKT/GSK-3 β pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, 13: 501-512.

2. [2] Ferro, M.M., Angelucci, M.E.M., Anselmo-Franci, J.A., Canteras, N.S., e Da Cunha, C. (2007) Neuroprotective effect of ketamine/xylazine on two rat models of Parkinson's disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40(1): 89-96.
3. [3] Sakai, T., Ichiyama, T., Whitten, C.W., Giesecke A.H., e Lipton J.M. (2000) Ketamine suppresses endotoxin-induced NF-kB expression. *Can. J. Anesth.*, 47: 1019-1024.
4. [4] Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P.J., Riggs, L.M., Highland, J.N., Georgiou, P., Pereira E.F.R., Albuquerque E.X., e Thomas C.J., Zarate C.A. Jr., Gould T.D. (2018) Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 70(3): 62-660.
5. [5] Kenji Hashimoto (2019) Application of R-ketamine and salt thereof as pharmaceuticals. Brevetto US N. 10,406,121 B2.
6. [6] Guitton M., Puel J.L., e Pujol R. (2012) Methods for the treatment of tinnitus induced by cochlear excitotoxicity. Brevetto US N. 8,268,866 B2.
7. [7] Diazgranados N., Ibrahim L., Brutsche N.E., Newberg A., Kronstein P., Khalife S., Kammerer W.A., Quezado Z., Luckenbaugh D.A., Salvadore G., Machado-Vieira R., Manji H.K., e Zarate C.A. Jr. (2010) A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 67: 793-802.
8. [8] Bloch M.H., Wasylink S., Landeros-Weisenberger A., Panza K.E., Billingslea E., Leckman J.F., Krystal J.H., Bhagwagar Z.,

Sanacora G., e Pittenger C. (2012) Effects of ketamine in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry*, 72(II): 964-970.

9. [9] Rodriguez C.I., Kegeles L.S., Levinson A., Feng T., Marcus S.M., Vermes D., Flood P., e Simpson H.B. (2013) Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology*, 38: 2475-83.

10. [10] Feder A., Parides M.K., Murrough J.W., Perez A.M., Morgan J.E., Saxena S., Kirkwood K., Aan Het Rot M., Lapidus K.A., Wan L.B., Losifescu D., e Charney D.S. (2014) Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 71: 681-688.

11. [11] DiazGranados N., Ibrahim L.A., Brutsche N.E., Ameli R., Henter I.D., Luckenbaugh D.A., Machado-Vieira R., Zarate C.A. Jr. (2010) Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 71(12): 1605-1611.

12. [12] Wink L.K., O'Melia A.M., Shaffer R.C., Pedapati E., Friedmann K., Schaefer T., ed Erickson C.A. (2014) Intranasal ketamine treatment in an adult with autism spectrum disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 75(8): 835-836.

13. [13] Krystal J.H., Sanacora G., e Duman R.S. (2013) Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biol. Psychiatry*, 73: 1133-1141.

14. [14] Domino E.F. (2010) Taming the ketamine tiger. 1965. *Anesthesiology*, 113: 678-686.
15. [15] Lauritsen, C., Mazuera, S., Lipton, R.B., e Ashina, S. (2016) Intravenous ketamine for subacute treatment of refractory chronic migraine: a case series. *The Journal of Headache and Pain*, 17(1): 106.
16. [16] Goyal, S. e Agrawal, A. (2013) Ketamine in status asthmaticus: A review. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 17(3): 154-161.
17. [17] Taylor, J.H., Landeros-Weisenberger, A., Coughlin, C., Mulqueen, J., Johnson, J. A., Gabriel, D., Reed M.O., Jakubovski E. e Bloch, M.H. (2018) Ketamine for social anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Neuropsychopharmacology*, 43(2): 325-333.
18. [18] Jones, J.L., Mateus, C.F., Malcolm, R.J., Brady, K.T., e Back, S.E. (2018) Efficacy of ketamine in the treatment of substance use disorders: a systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 9: 277.
19. [19] Synowiec A.S., Singh D.S., Yenugadhati V, Valeriano J.P., Schramke C.J., e Kelly K.M. (2013) Ketamine use in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsy Research*. 105(1-2): 183-188.
20. [20] Proescholdt M., Heimann A. e Kempfski O. (2001). Neuroprotection of S(+) ketamine isomer in global forebrain ischemia. *Brain Research*, 904(2): 245-251.
21. [21] Mills, I., Park, G. & Manara, A. e Merriman, R. (1998). Treatment of compulsive behaviour in eating disorders with intermittent

ketamine infusions. QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians, 91: 493-503.

22. [22] Lascelles K., Marzano L., Brand F., Trueman H., McShane R.M.D., e Hawton K. (2019) Effects of ketamine treatment on suicidal ideation: a qualitative study of patients' accounts following treatment for depression in a UK ketamine clinic. BMJ Open, 9: e029108.

23. [23] Canuso C.M., Singh J.B., Fedgchin M., Alphas L., Lane R., Lim P., Pinter C., Hough D., Sanacora G., Manji H. e Drevets W.C. (2018) Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. American Journal of Psychiatry, 175(7): 620-630.

24. [24] Jassen Research and Development, LLC. (2019). Esketamine nasal spray for patients with treatment-resistant depression. US FDA Advisory Committee Briefing Document.

25. [25] Li, Q., Chan, W.M., Rudd, J.A., Wang, C.M., Lam, P.Y., Wai, M.S., Wood, D.M., Dargan, P.I., e Yew, D.T. (2013). Novel psychoactive substances: classification, pharmacology and toxicology. Book 2013. Capitolo 12 - Ketamina.

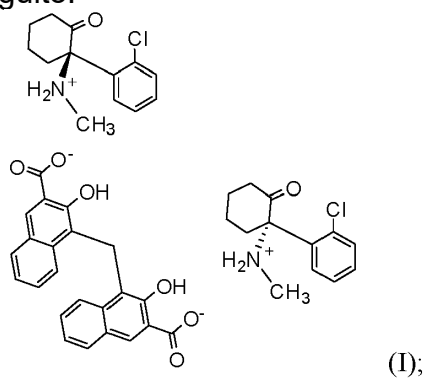
26. [26] Jhang, J., Hsu, Y e Kuo, H. (2015) Possible pathophysiology of ketamine - related cystitis and associated treatment strategies. Int. J. Urol., 22: 816-825.

RIVENDICAZIONI

1. Sale pamoato di ketamina avente una stechiometria di 2:1 tra ketamina e pamoato.

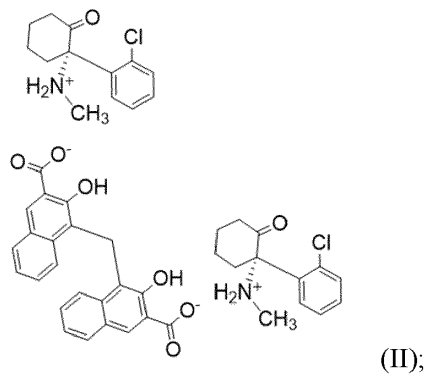
2. Sale pamoato di ketamina secondo la rivendicazione 1, che è: un sale pamoato di *R*, *S*-ketamina rappresentato dalla Formula

(I) di seguito:



un sale pamoato di *S*-ketamina rappresentato dalla Formula (II)

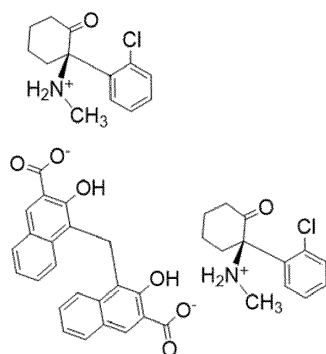
di seguito:



o

un sale pamoato di *R*-ketamina rappresentato dalla Formula (III)

di seguito:



(III).

3. Sale pamoato di ketamina secondo la rivendicazione 1, che è amorfo.

4. Sale pamoato di ketamina secondo la rivendicazione 1, che è cristallino avente un pattern di diffrazione di raggi X su polveri (XRPD) comprendente uno o più valori $2\theta \pm 0,2$ 2θ selezionati tra 6,0, 10,7, 11,6, 12,0, 13,0, 14,7, 15,0, 19,6, 22,2, 25,2 e 30,3.

5. Sale pamoato di ketamina secondo la rivendicazione 2, in cui il sale pamoato di *R*, *S*-ketamina è cristallino avente un pattern XRPD rappresentato da almeno uno dei seguenti:

(i) il pattern XRPD comprendente uno o più valori $2\theta \pm 0,2$ 2θ selezionati tra 6,0, 8,6, 10,7, 11,6, 12,0, 13,0, 14,7, 15,0, 15,3, 17,9, 18,6, 19,6, 20,0, 21,1, 21,6, 22,2, 23,3, 24,4, 25,2, 25,9, 26,9, 28,6, 29,7, 30,3, 32,4, 34,0 e 36,6; e

(ii) il pattern XRPD mostrato in FIG. 2A.

6. Sale pamoato di ketamina secondo la rivendicazione 2, in cui il sale pamoato di *S*-ketamina è cristallino avente una rotazione specifica di

$$[\alpha]_D^{25} = -67^\circ$$

e un pattern XRPD rappresentato da almeno uno dei seguenti:

(i) il pattern XRPD comprendente uno o più valori $2\theta \pm 0,2$ 2θ selezionati tra 6,0, 10,8, 11,7, 12,0, 12,6, 13,1, 14,6, 15,1, 18,2, 19,2, 19,7, 20,1, 22,0, 22,8, 23,3, 23,7, 24,1, 24,7, 25,2, 27,3, 30,1, 31,6, 45,4, 56,4 e 75,2; e

(ii) il pattern XRPD mostrato in FIG. 2B.

7. Sale pamoato di ketamina secondo la rivendicazione 2, in cui il sale pamoato di *R*-ketamina è cristallino avente una rotazione specifica di

$$[\alpha]_D^{25} = +67^\circ$$

e un pattern XRPD rappresentato da almeno uno dei seguenti:

(i) il pattern XRPD comprendente uno o più valori $2\theta \pm 0,2$ 2θ selezionati tra 6,0, 10,8, 11,7, 12,0, 12,6, 13,1, 14,6, 15,0, 18,2, 19,3, 19,7, 20,6, 22,0, 22,9, 23,6, 24,1, 24,7, 25,2, 25,9, 27,3, 30,1, 31,6, 45,4, 56,4 e 75,2; e

(ii) il pattern XRPD mostrato in FIG. 2C.

8. Sale pamoato di ketamina secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, che ha una purezza superiore al 95%.

9. Composizione farmaceutica per l'uso nel trattamento di una malattia del sistema nervoso centrale (SNC), comprendente somministrare a un soggetto che ne necessita una quantità efficace della composizione farmaceutica, in cui la composizione farmaceutica comprende il sale pamoato di ketamina secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8 e un suo eccipiente farmaceuticamente accettabile.

10. Composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 9, in cui la malattia del SNC è selezionata dal gruppo costituito da disturbo depressivo maggiore (MDD), MDD con rischio imminente di ideazione suicidaria, depressione resistente al trattamento (TRD), disturbo bipolare, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo da stress post-traumatico (PTSD), disturbo dello spettro autistico, tinnito, emicrania cronica refrattaria, asma, ansia, disturbi da uso di sostanze, disturbo da uso di alcol, disturbi alimentari, stato epilettico refrattario, ischemia cerebrale, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, ictus, lesione cerebrale traumatica, sclerosi multipla, e dolore.

11. Composizione farmaceutica per l'uso nell'anestetizzare un soggetto che ne necessita, comprendente somministrare al soggetto una quantità efficace della composizione farmaceutica, in cui la composizione farmaceutica comprende il sale pamoato di ketamina secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8 e un suo eccipiente farmaceuticamente accettabile.

12. Composizione farmaceutica per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 9 a 11, in cui il trattamento della malattia del SNC o l'anestesia inizia entro 24 ore e dura per almeno 10 giorni dopo la somministrazione della composizione farmaceutica.

LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI

TAVOLE 2-7/37

Figure 2A-2F

“Lin (Counts)” = Lin (Conteggi)

“2-Theta - Scale” = 2-Theta - Scala

“Type: 2Th/Th unlocked” = Tipo: 2Th/Th sbloccato

“Start” = Inizio

“End” = Fine

“Step” = Passo

“Step time” = Tempo del passo

“Temp” = Temp

“Time Started” = Tempo iniziato

“Operations: Import” = Operazioni: Importare

TAVOLE 8-12/37

Figure 3A-4B

“NAME” = NOME

“Date” = Data

“Time” = Tempo

“SOLVENT” = SOLVENTE

“CHANNEL f1” = CANALE f1

TAVOLE 13-17/37

Figure 5A-5E

“% Transmittance” = % Trasmittanza

“Wavenumbers” = Numeri d'onda

TAVOLA 18/37

Figura 6A

“Integral” = Integrale

“normalized” = normalizzato

“Onset” = Iniziale

“Peak Height” = Altezza di picco

“Peak” = Picco

“Extrapol. Peak” = Picco estrapolato

“Endset” = Finale

“Peak Width” = Larghezza di picco

TAVOLA 19/37**Figura 6B**

“recrystal” = ricristallo

“Integral” = Integrale

“normalized” = normalizzato

“Onset” = Iniziale

“Peak Height” = Altezza di picco

“Peak” = Picco

“Extrapol. Peak” = Picco estrapolato

“Endset” = Finale

“Peak Width” = Larghezza di picco

TAVOLE 20-23/37**Figure 6C-6F**

“Integral” = Integrale

“normalized” = normalizzato

“Onset” = Iniziale

“Peak Height” = Altezza di picco

“Peak” = Picco

“Extrapol. Peak” = Picco estrapolato

“Endset” = Finale

“Peak Width” = Larghezza di picco

TAVOLA 24/37

Figura 7A

“DAD1A.Sig=220.4 Ref=off [b]” = DAD1A.Sig=220,4 Rif=off [b]

“Time [min]” = Tempo [min]

“Peak Results (Area Percent at least 1%)” = Risultati di picco
(percentuale di area almeno 1%)

“Sample Name” = Nome del campione

“Compound Name” = Nome del composto

“RT (min)” = RT (min)

“Height” = Altezza

TAVOLA 25/37

Figura 7B

“DAD1A.Sig=220.4 Ref=off [b]” = DAD1A.Sig=220,4 Rif=off [b]

“Time [min]” = Tempo [min]

“Peak Results” = Risultati di picco

“Sample Name” = Nome del campione

“Compound Name” = Nome del composto

“RT (min)” = RT (min)

“Height” = Altezza

TAVOLA 26/37

Figura 7C

“Time [min]” = Tempo [min]

“Peak Results” = Risultati di picco

“Compound Name” = Nome del composto

“Height” = Altezza

TAVOLA 27/37

Figura 8

“Induction” = Induzione

“Saline” = Soluzione salina

“Dosing” = Dosaggio

“Postnatal Day” = Giorno postnatale

“Behavior (FST, Sedation)” = Comportamento (FST, Sedazione)

TAVOLA 28/37

Figura 9

“Immobility time (s)” = Tempo di immobilità (s)

“Control” = Controllo

“Saline” = Soluzione salina

“day *” = giorno *

TAVOLA 29/37

Figura 10

“Sedation Rating Score” = Punteggio di valutazione della sedazione

“Saline” = Soluzione salina

TAVOLA 30/37

Figura 11

“Ketamine Pamoate (s.c.)” = Ketamina Pamoato (s.c.)

“480mg/kg/month” = 480 mg/kg/mese

“Month” = Mese

“Terminal Analysis” = Analisi terminale

“Ketamine HCl (s.c.)” = Ketamina HCl (s.c.)

“60mg/kg/injection (480mg/kg/month)” = 60 mg/kg/iniezione (480 mg/kg/mese)

“Group” = Gruppo

“Control” = Controllo

“KET (Ketamine HCl)” = KET (Ketamina HCl)

“KET (Ketamine Pamoate)” = KET (Ketamina Pamoato)

“Dosing” = Dosaggio

“Saline, twice/week” = Soluzione salina, due volte/settimana

“60mg/kg, twice/week (480mg/kg/month)” = 60 mg/kg, due volte/settimana (480 mg/kg/mese)

“480mg/kg, Once/month” = 480 mg/kg, una volta/mese

“Duration” = Durata

“12 weeks (total 24 injections)” = 12 settimane (totale 24 iniezioni)

“12 weeks (total 3 injections)” = 12 settimane (totale 3 iniezioni)

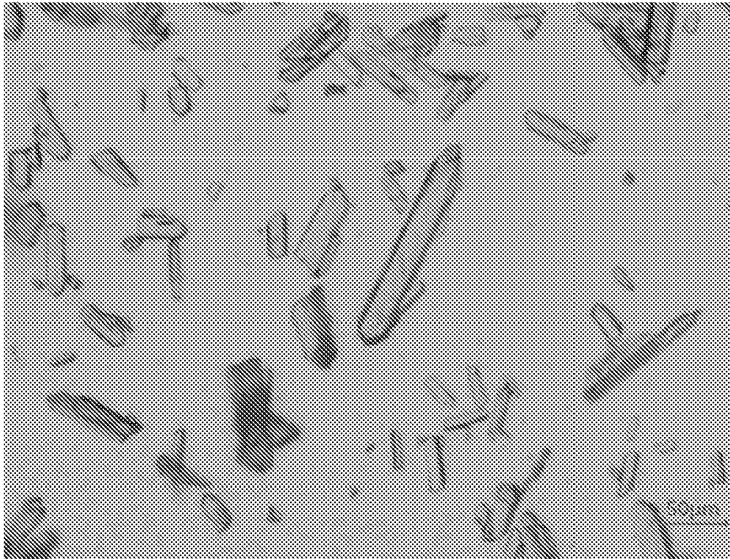


FIG. 1A

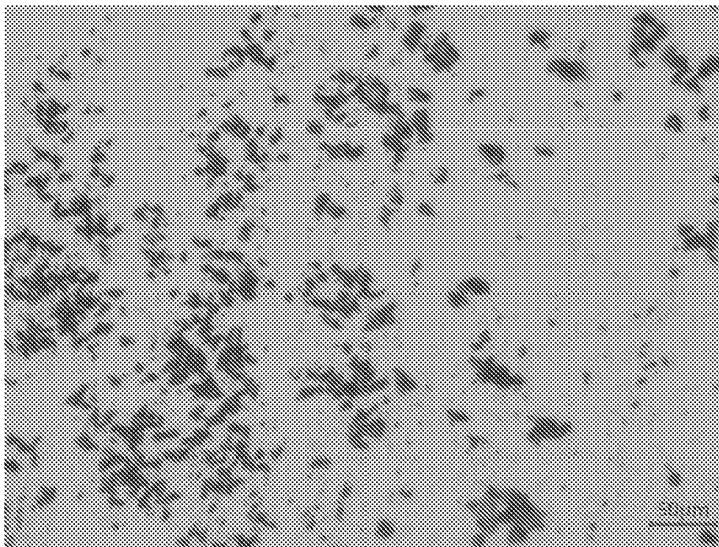


FIG. 1B

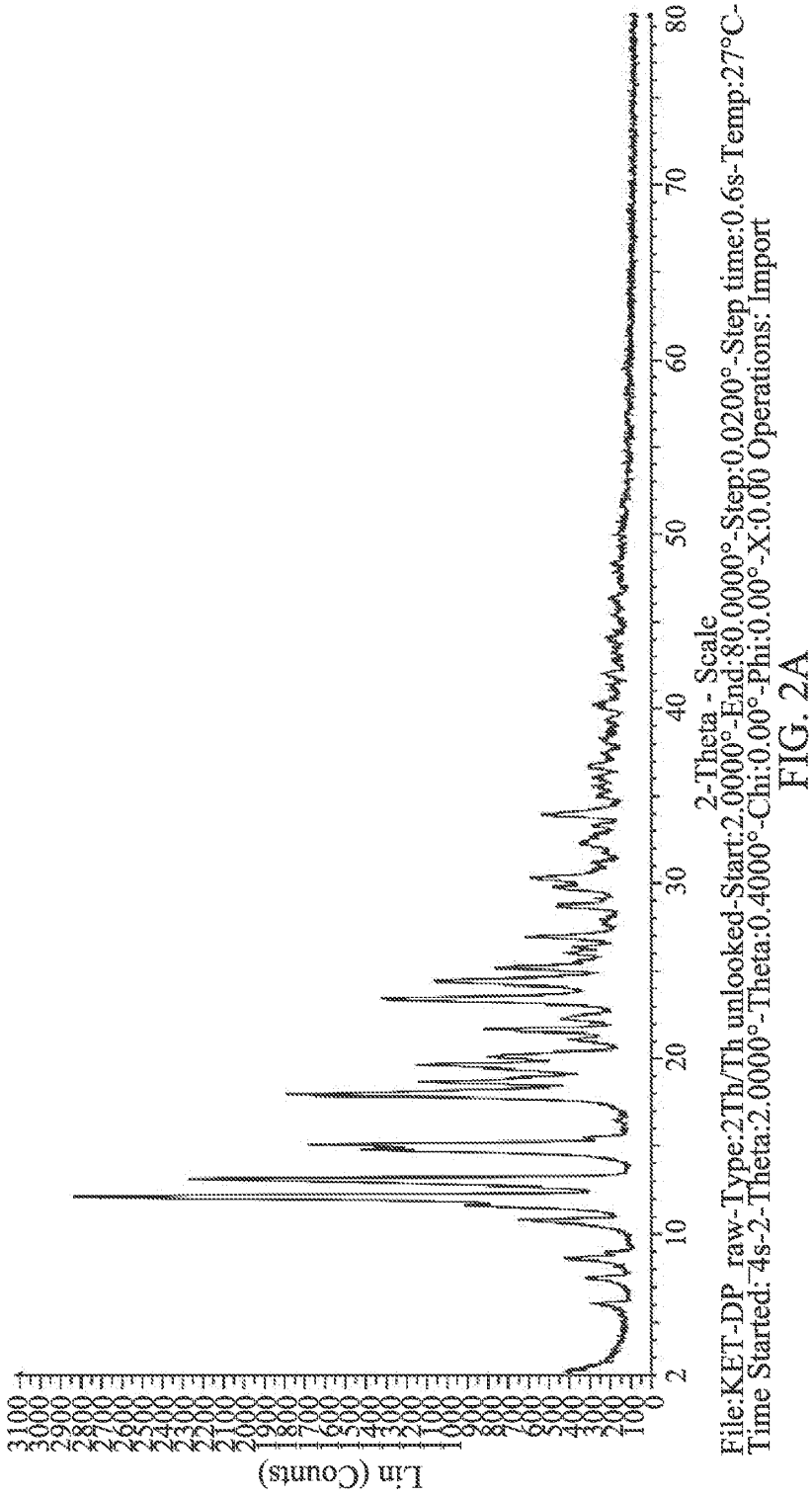
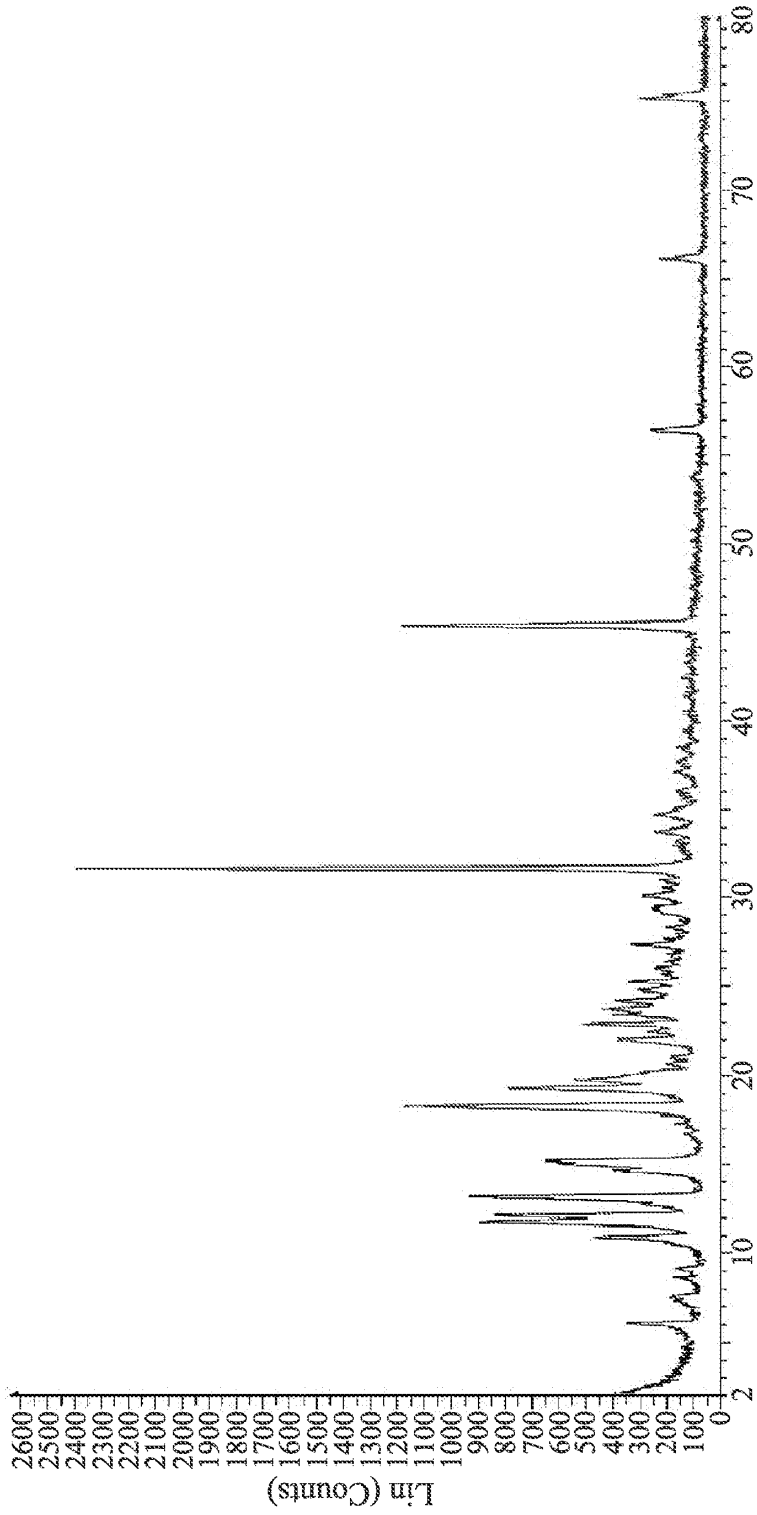
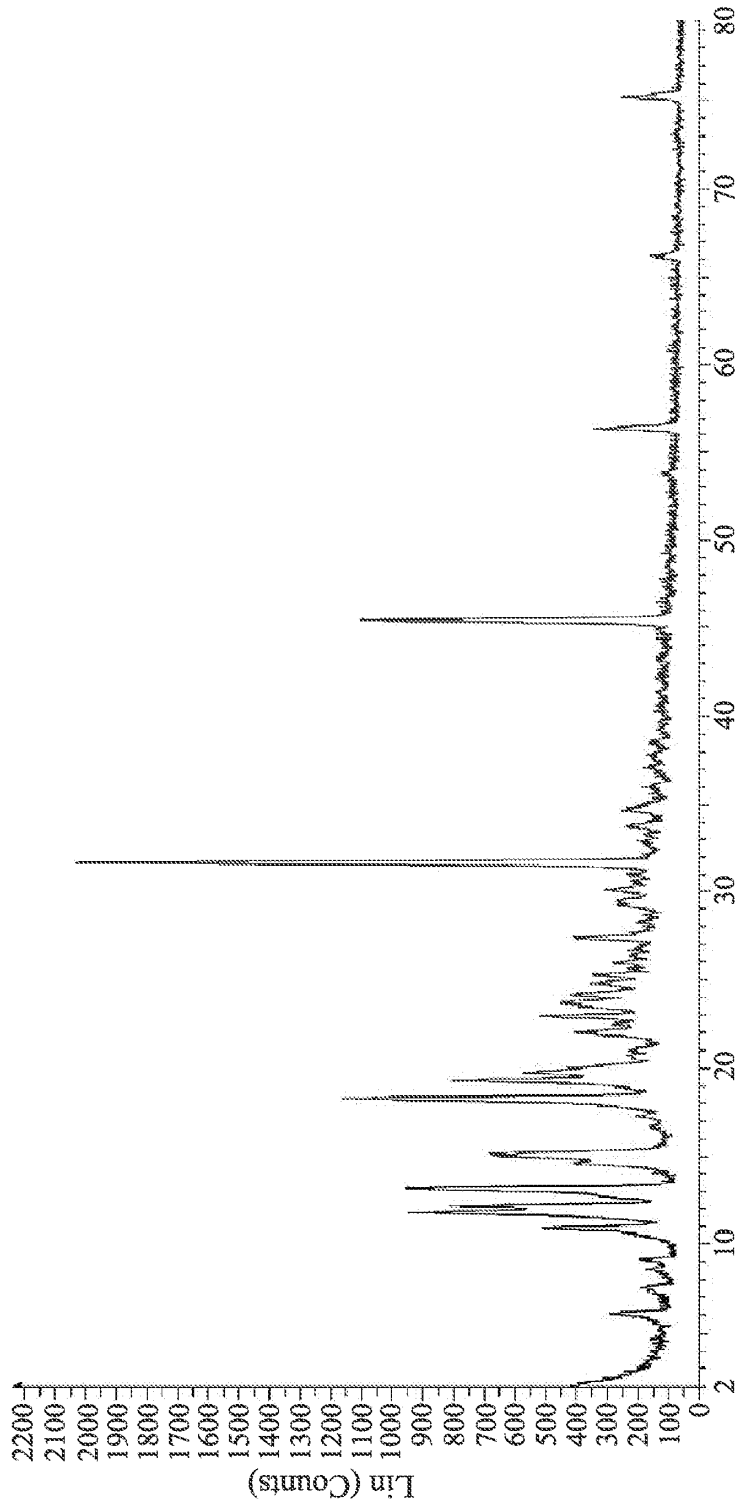


FIG. 2A



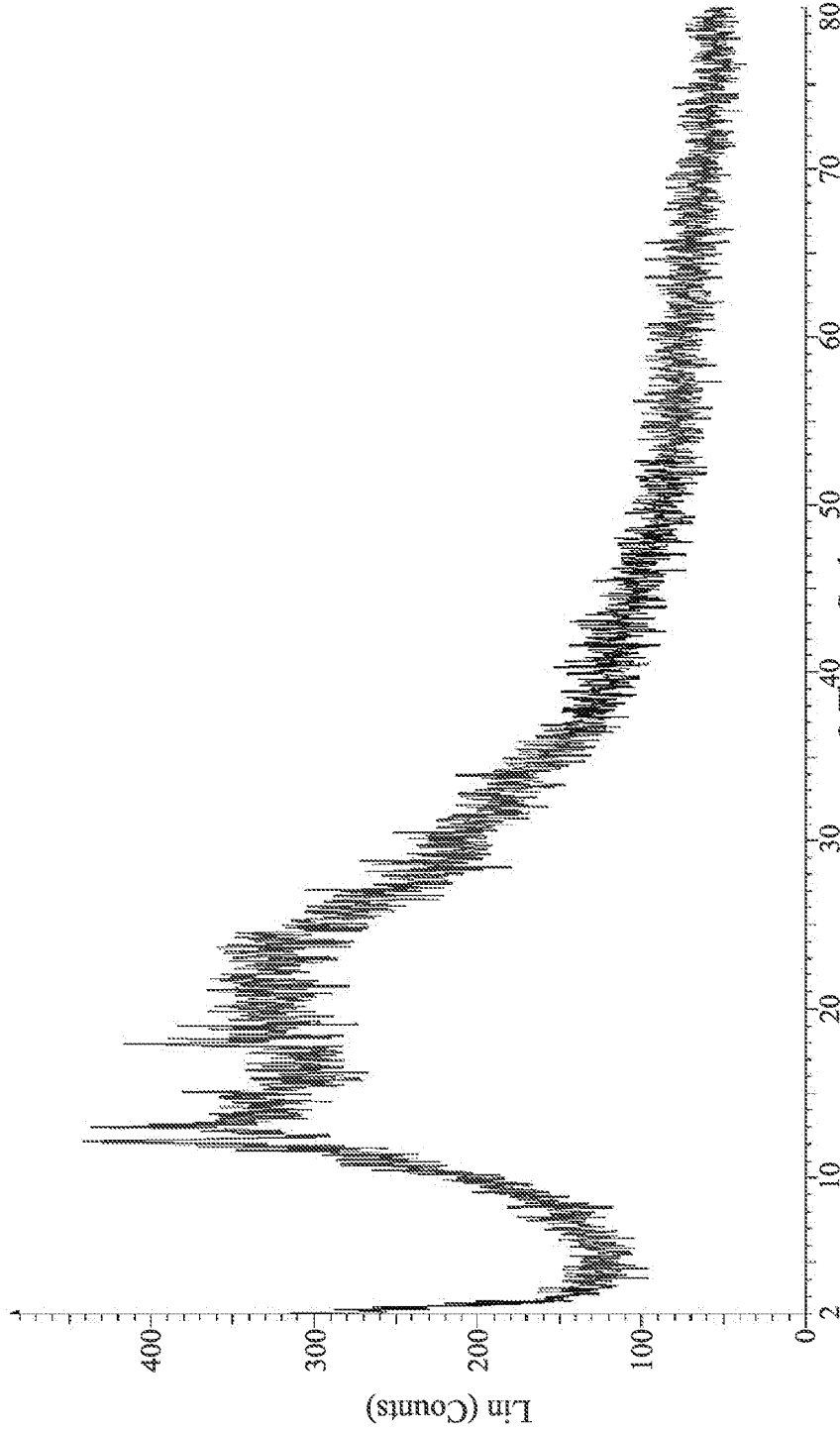
File:S-KEP.raw-Type:2Th/Th unlocked-Start:2.0000°-End:80.0000°-Step:0.0200°-Step time:0.6s-Temp:27°C-
Time Started: 4s-2-Theta:2.0000°-Theta:1.0000°-Chi:0.00°-Phi:0.00°-X:0.00 Operations: Import

FIG. 2B

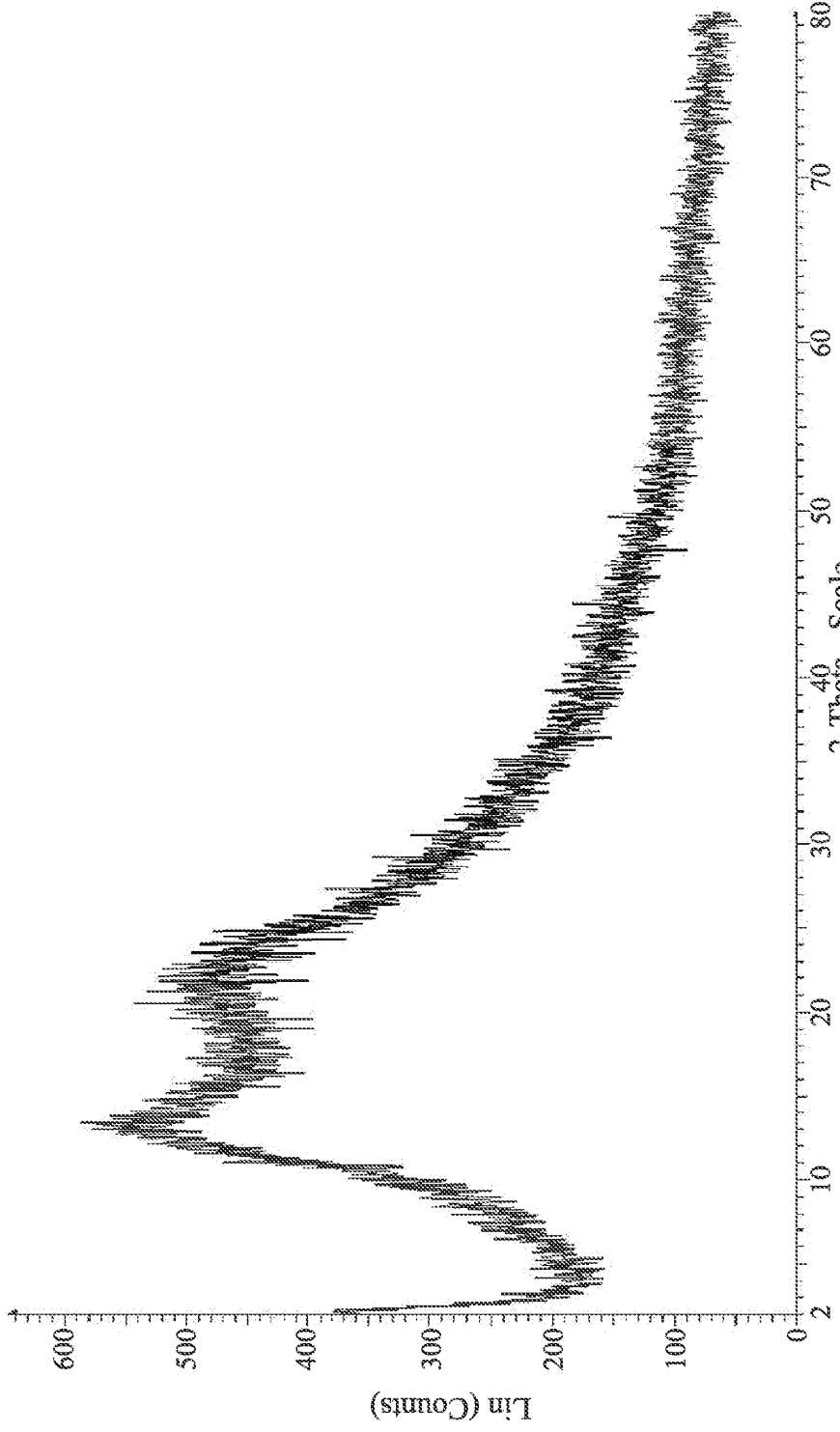


File:R-KEP.raw-Type:2Th/Th unlooked-Start:2.0000°-End:80.0000°-Step:0.0200°-Step time:0.6s-Temp:27°C-
Time Started: 5s-2-Theta:2.0000°-Theta:1.0000°-Chi:0.00°-Phi:0.00°-X:0.00 Operations: Import

FIG. 2C

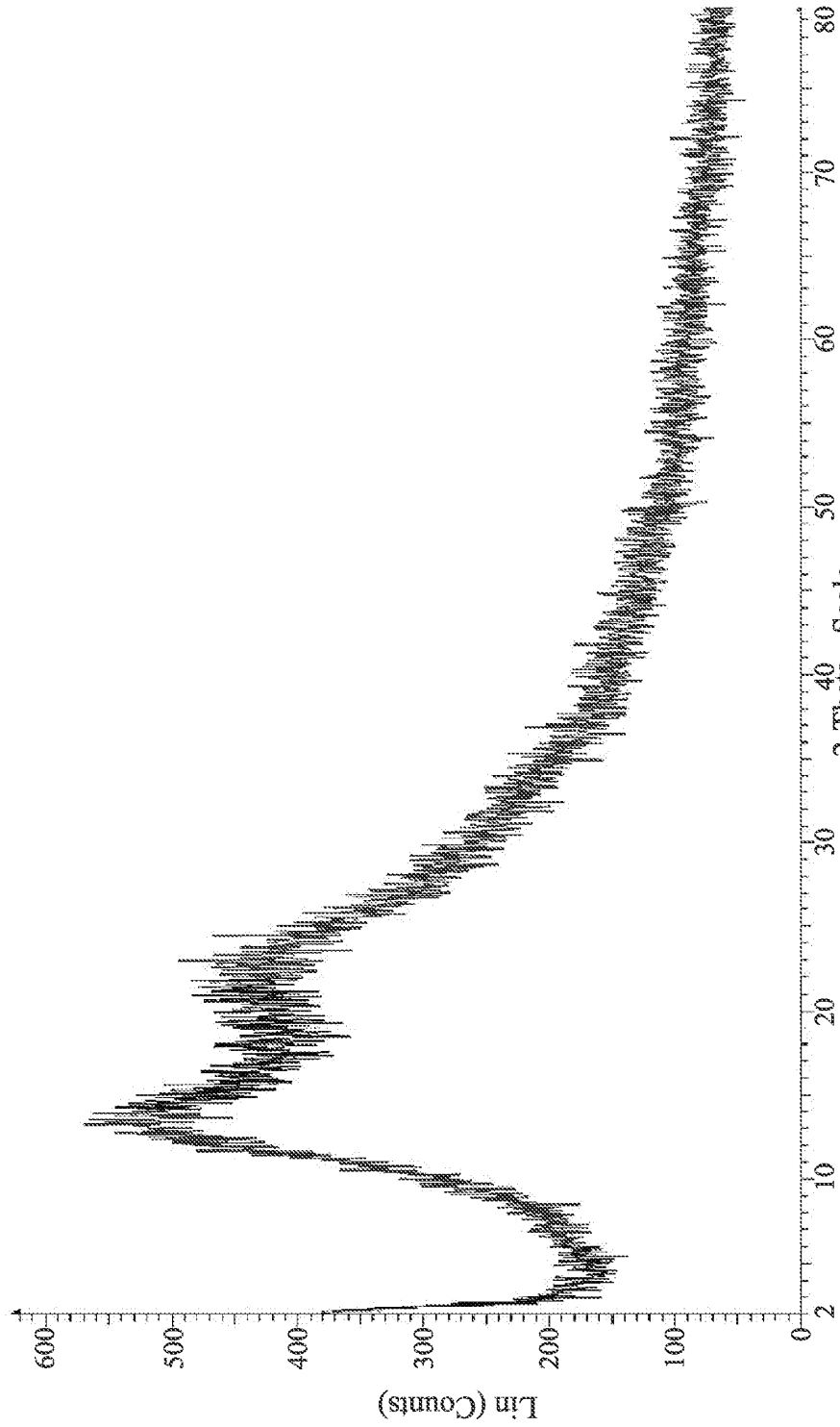


File:KEPA.raw-Type:2Th/Th unlooked-Start:2.0000°-End:80.0000°-Step:0.0200°-Step time:0.5s-Temp:28°C-
Time Started: 4s-2-Theta:2.0000°-Theta:1.3500°-Chi:0.00°-Phi:0.00°-X:0.00 Operations: Import
FIG. 2D



File:S-KEPA.raw-Type:2Th/Th unlooked-Start:2.0000°-End:80.0000°-Step:0.0200°-Step time:0.6s-Temp:27°C-
Time Started: 5s-2-Theta:2.0000°-Theta:1.0000°-Chi:0.00°-Phi:0.00°-X:0.00 Operations: Import

FIG. 2E



File:R-KEPA.raw-Type:2Th/Th unlooked-Start:2.0000°-End:80.0000°-Step:0.0200°-Step time:0.6s-Temp:27°C-
Time Started: 5s-2-Theta:2.0000°-Theta:1.0000°-Phi:0.00°-X:0.00 Operations: Import

FIG. 2F

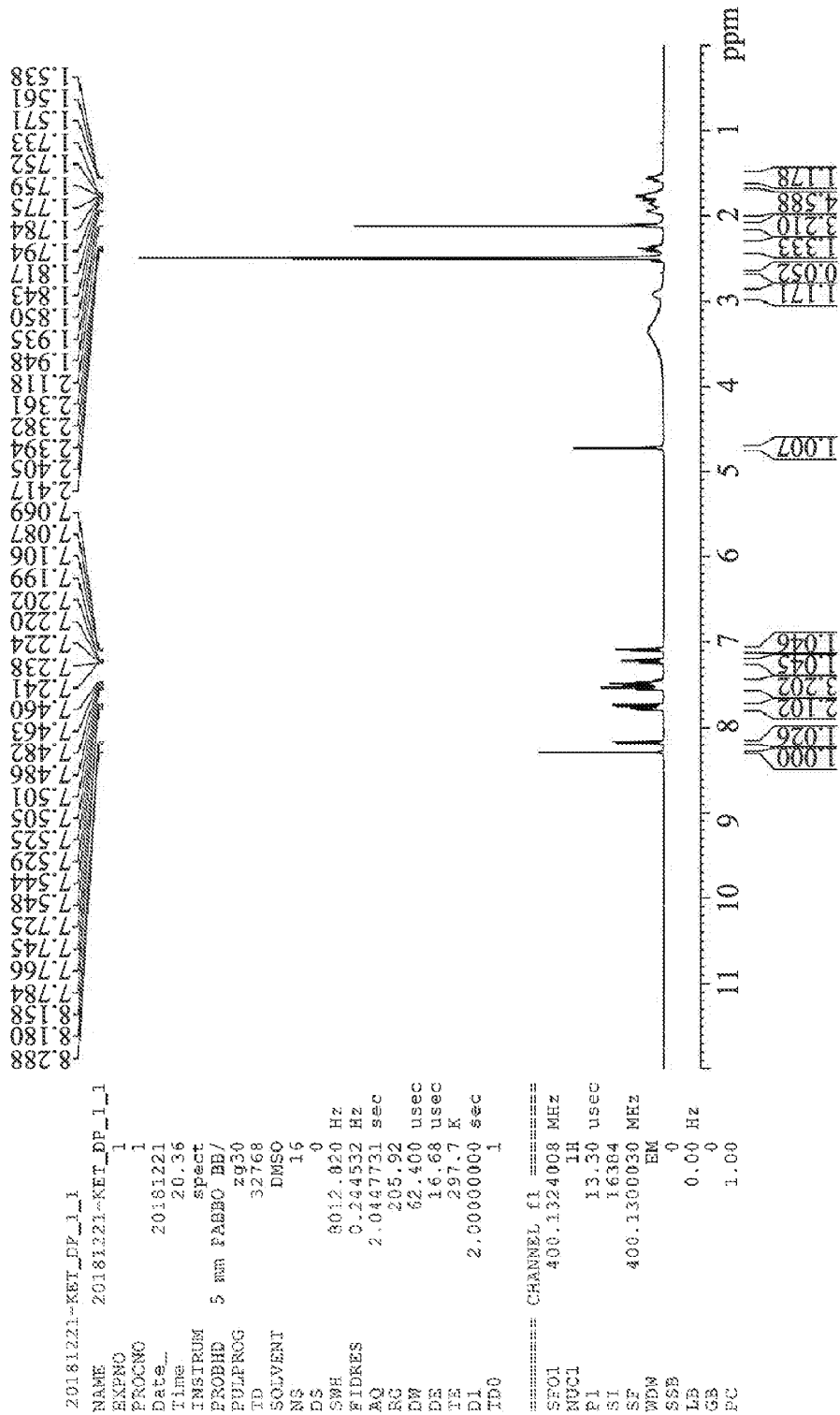


FIG. 3A

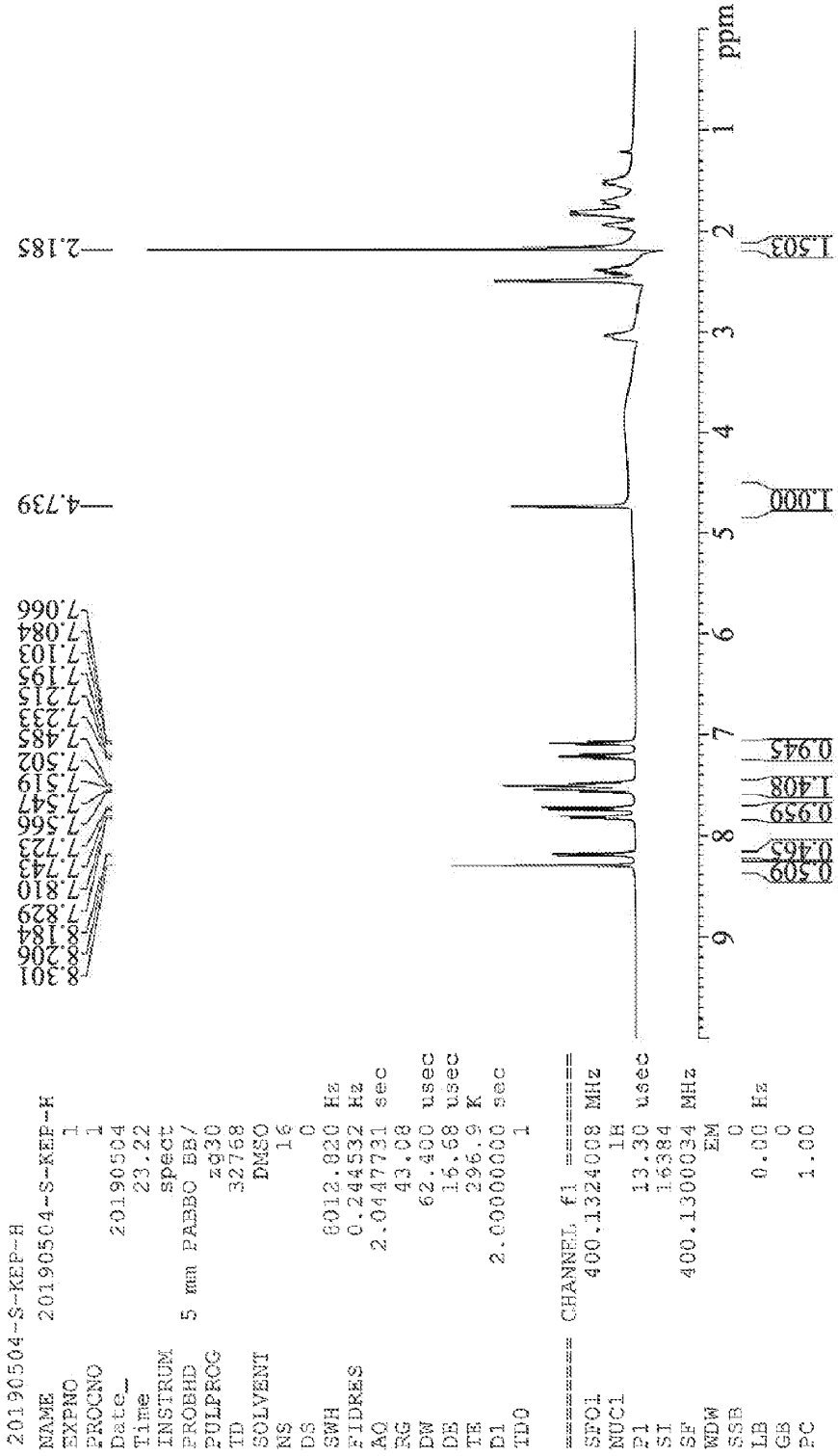


FIG. 3B

```

20190504-R-KEP-H
NAME      20190504-R-KEP-H
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20190504
Time     15.39
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  DMSO
NS       16
DS       0
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.244532 Hz
AQ       2.0447731 sec
RG       122.8
DW       62.400 usec
DE       16.68 usec
TE       296.7 K
DI       2.0000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL F1 =====
SF01    400.1324008 MHz
NUC1    1H
P1      13.30 usec
SI      16384
SF      400.1300031 MHz
WDW     EM
SSB     0
LB      0.00 Hz
GB      0
PC      1.00
    
```

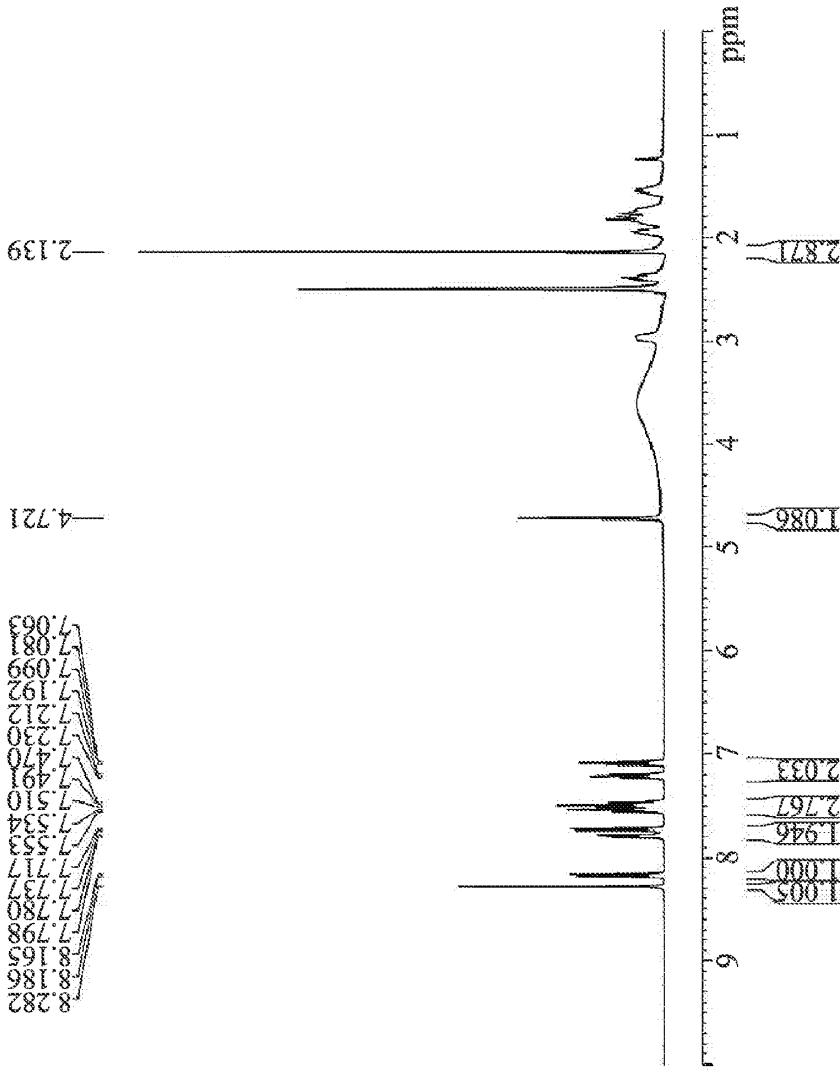


FIG. 3C

20190504-S-KEP-H

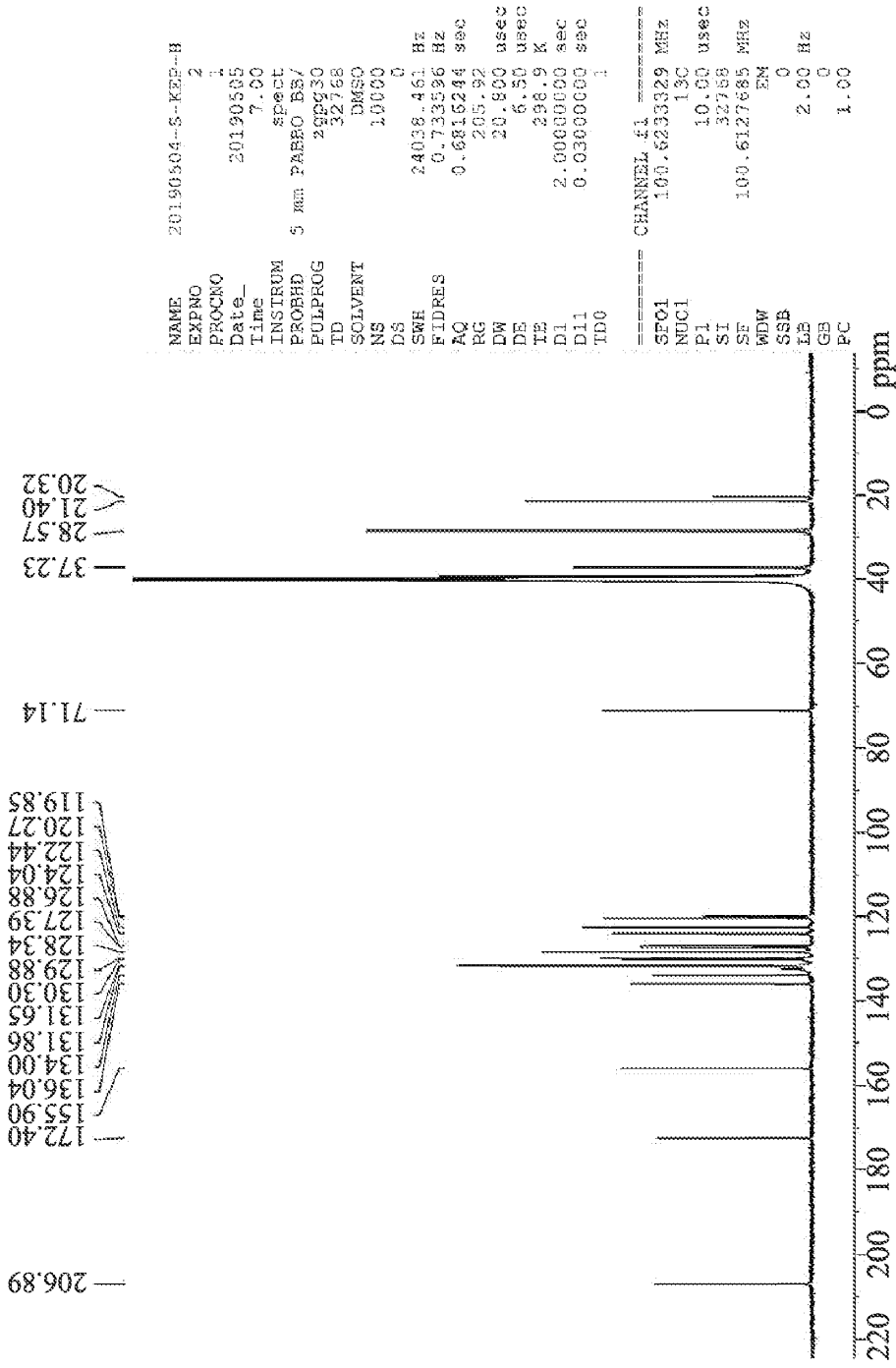


FIG. 4A

20190504-R-KEP-H

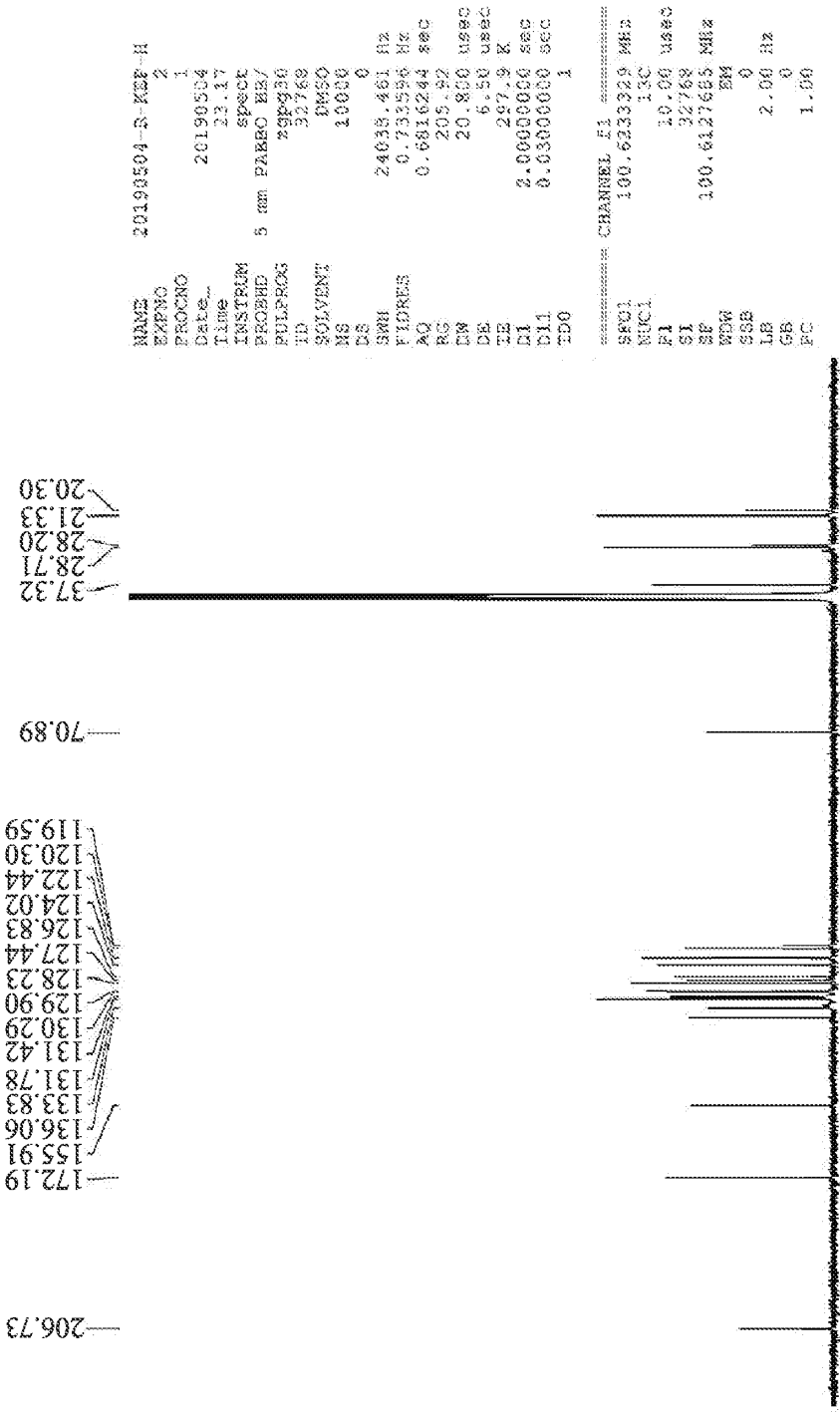


FIG. 4B

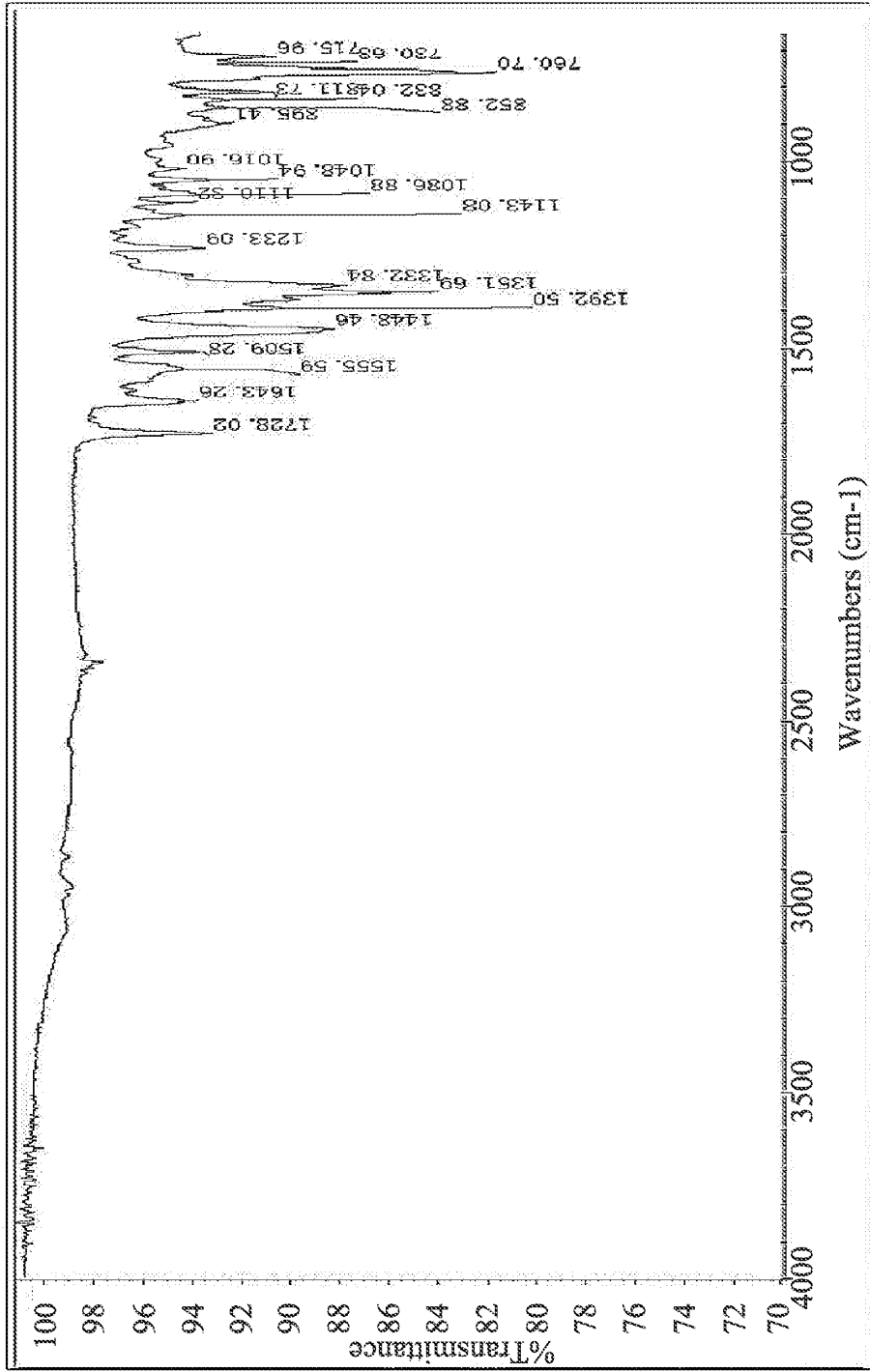


FIG. 5A

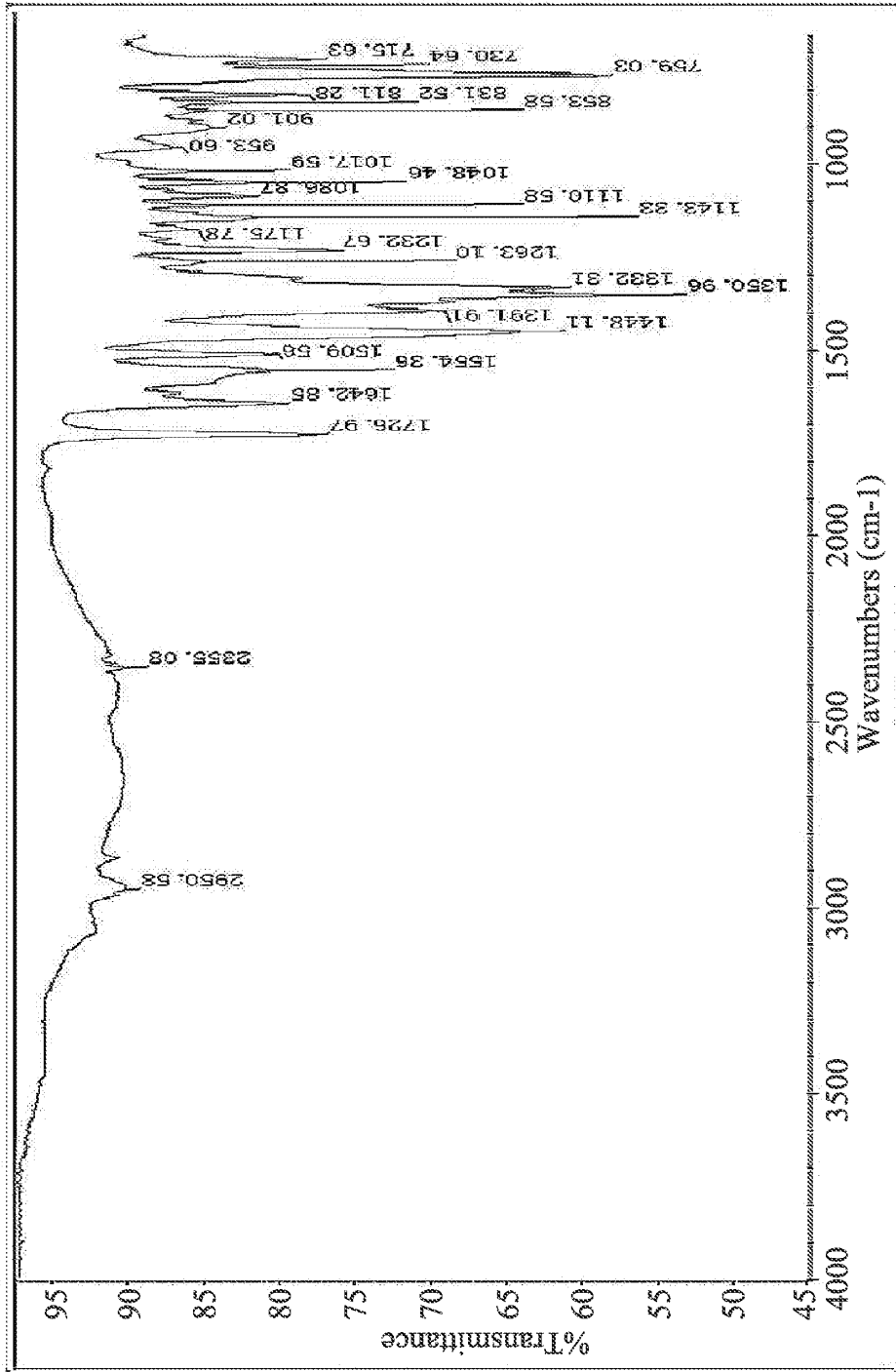


FIG. 5B

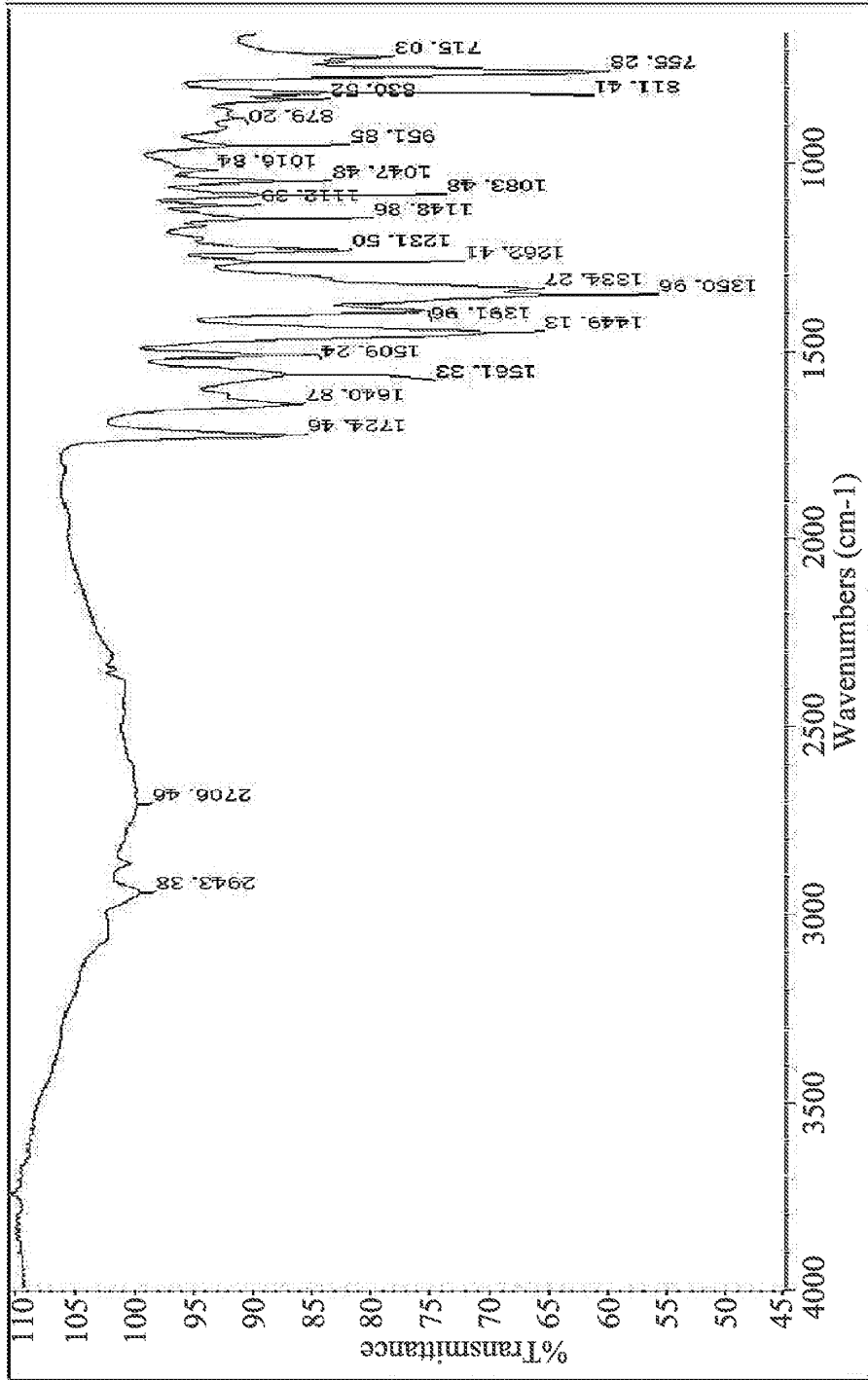


FIG. 5C

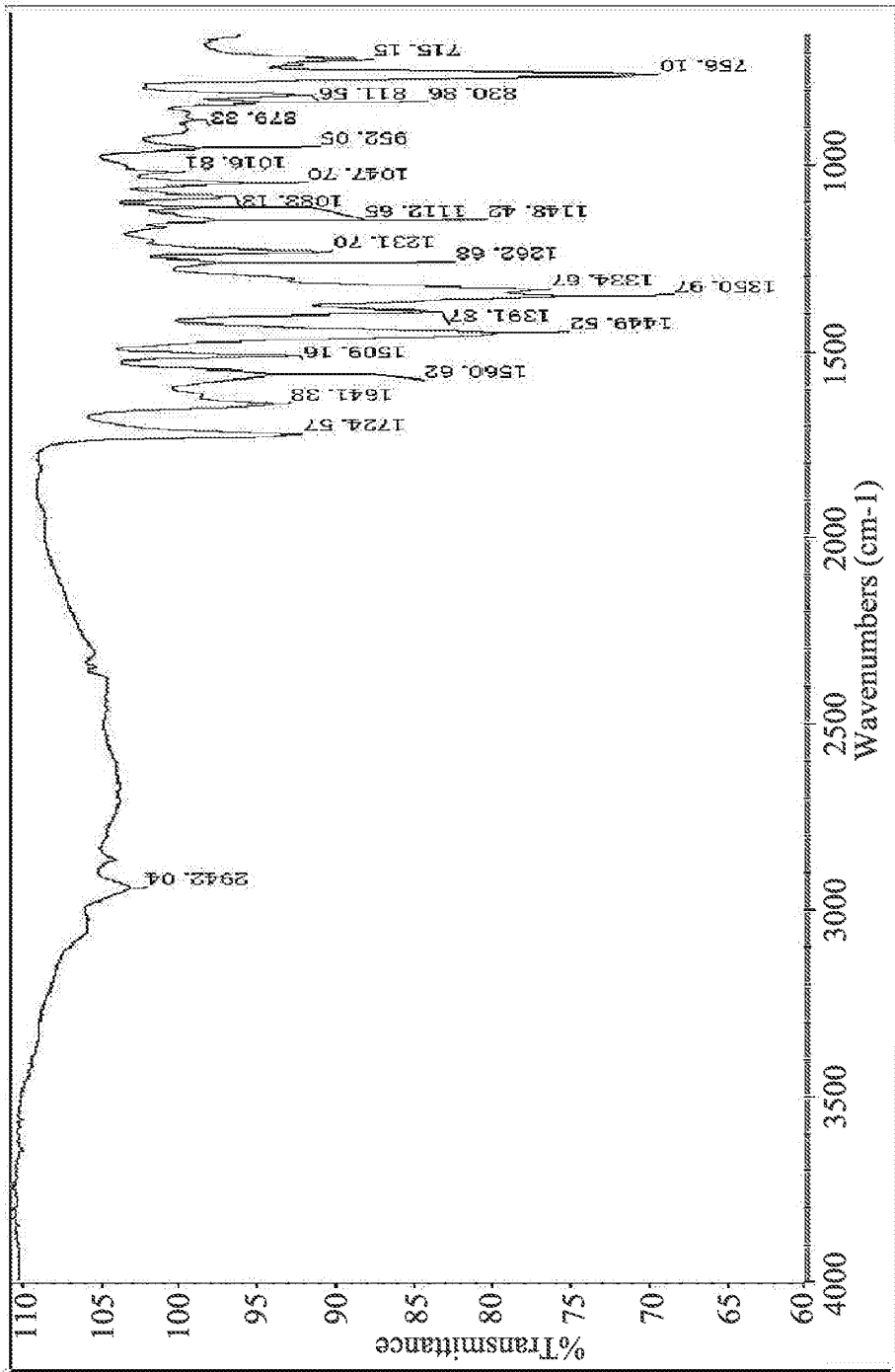


FIG. 5D

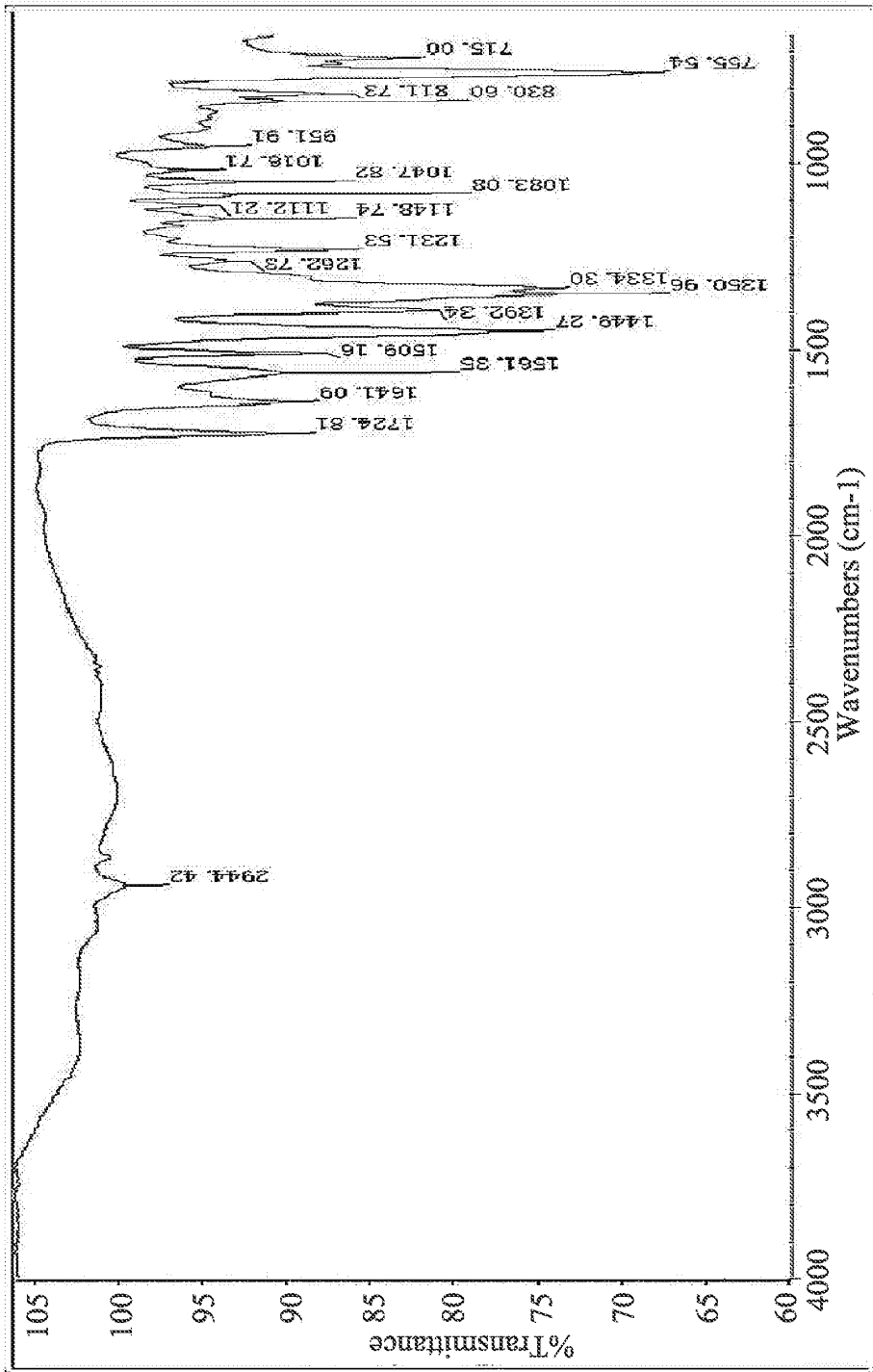
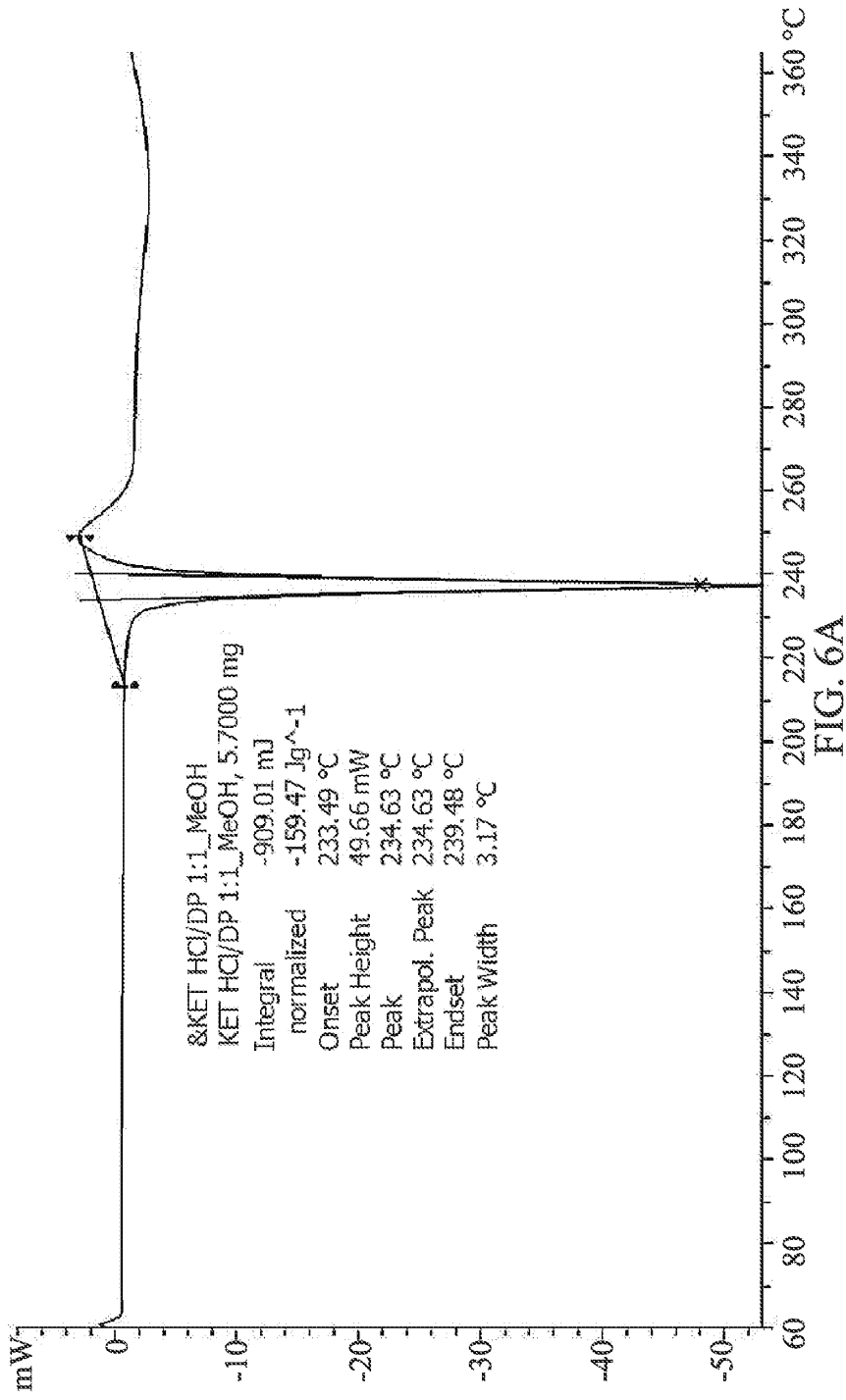


FIG. 5E



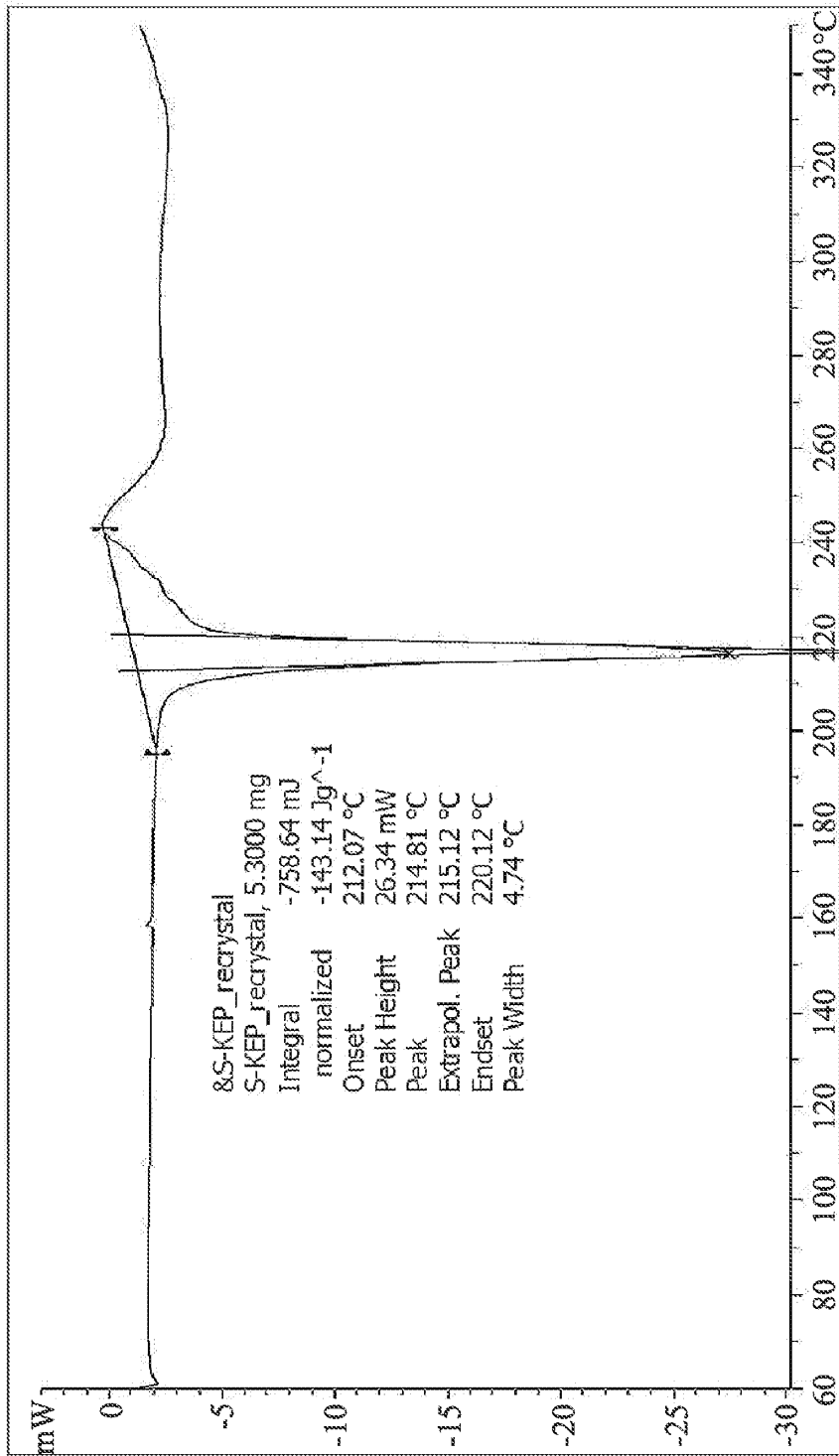


FIG. 6B

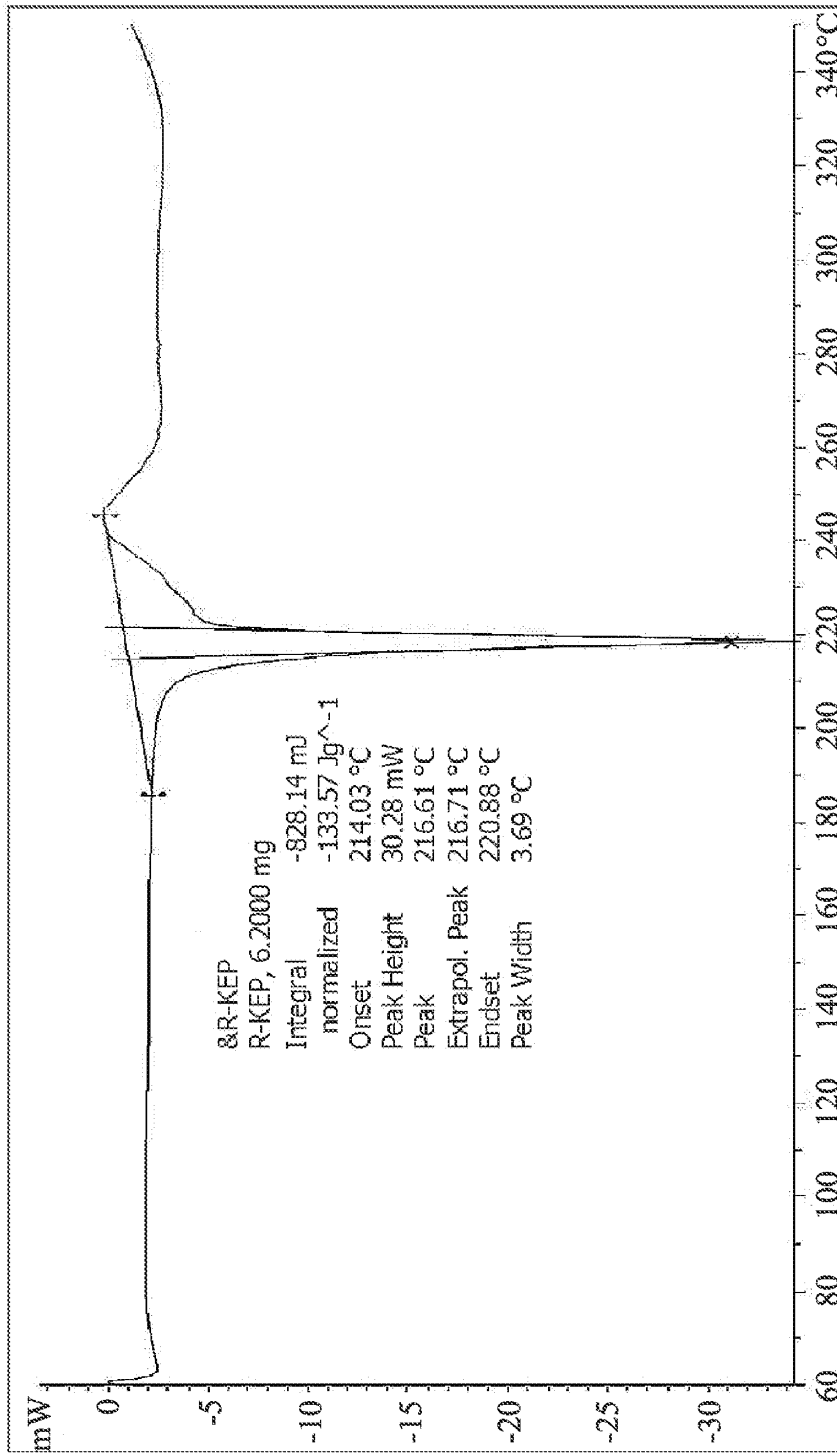


FIG. 6C

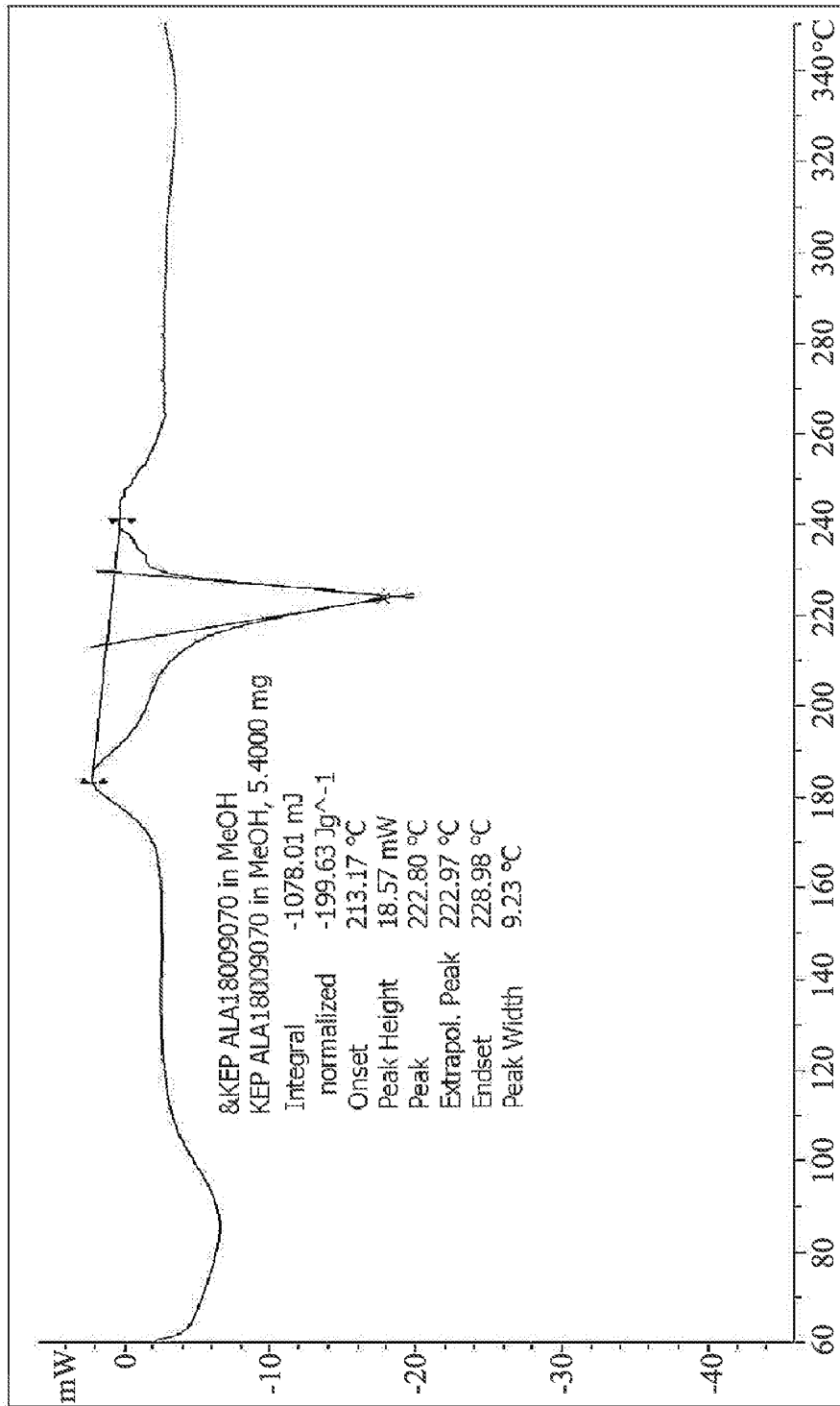


FIG. 6D

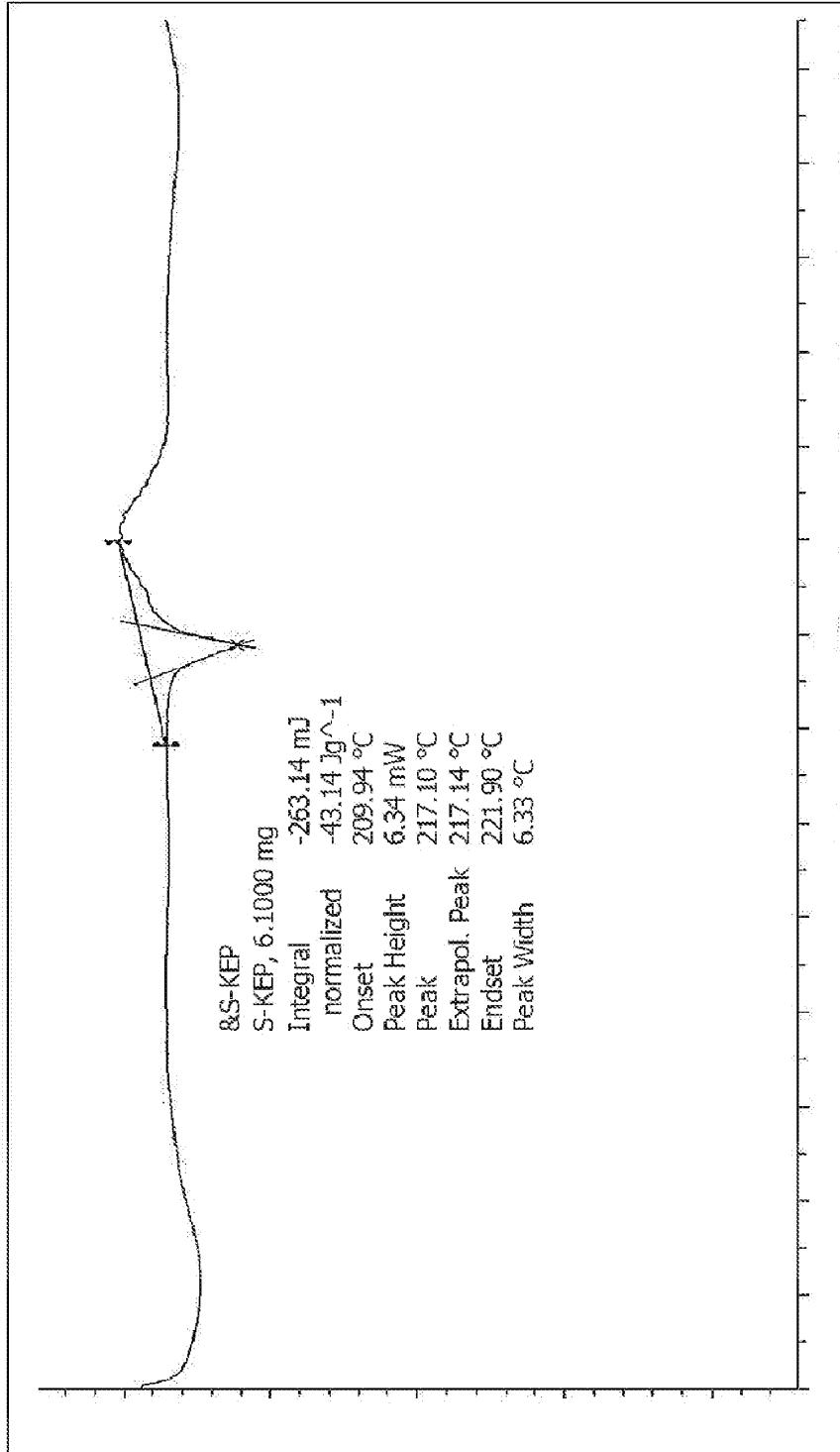


FIG. 6E

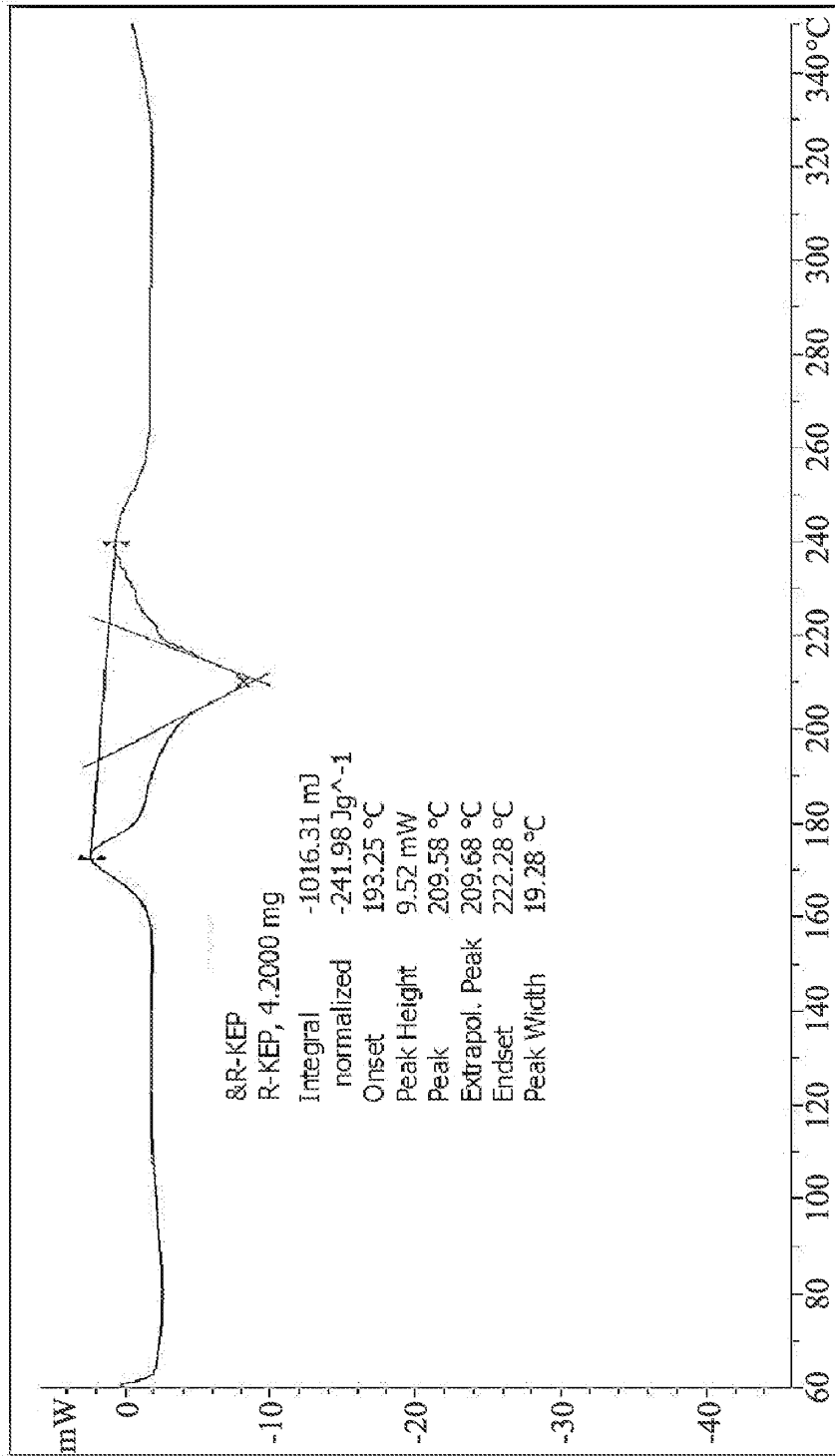


FIG. 6F

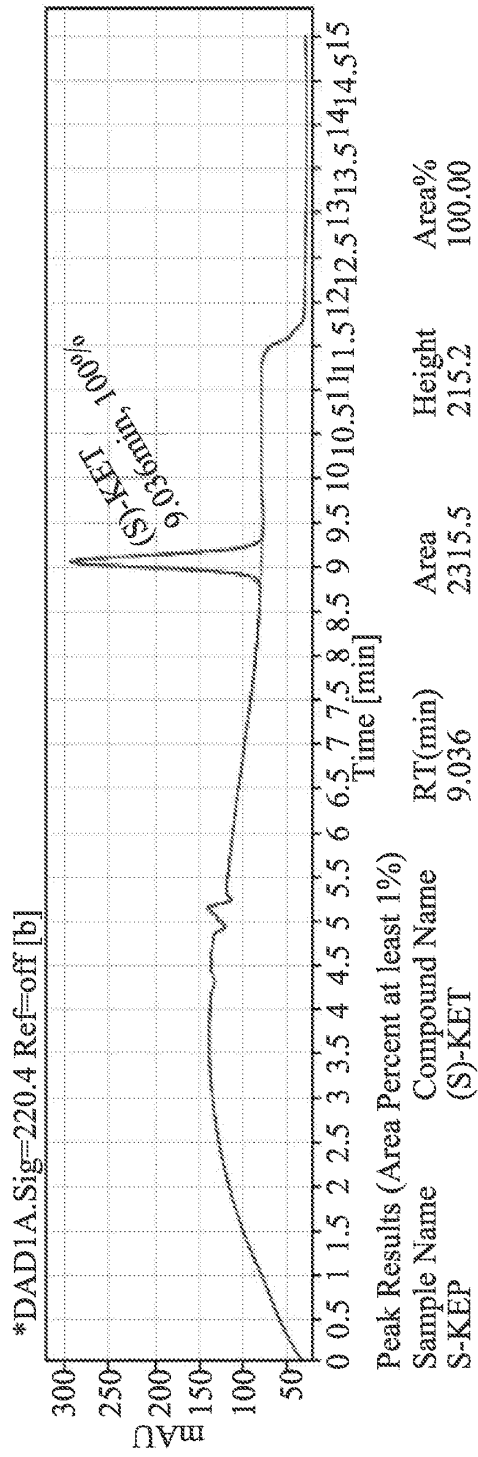


FIG. 7A

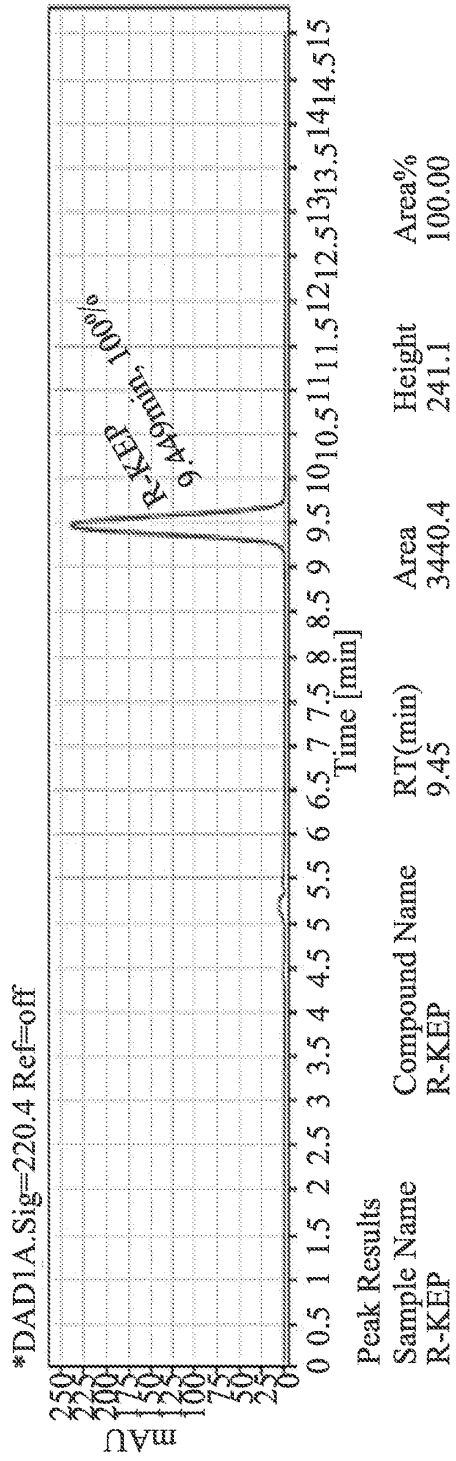


FIG. 7B

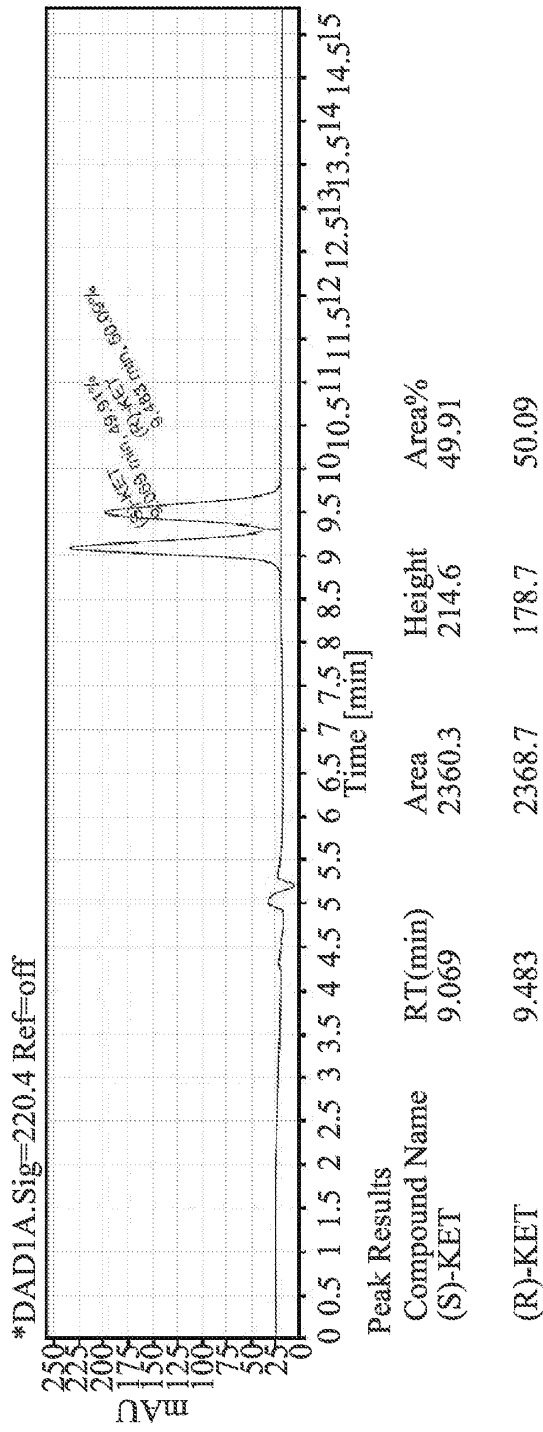


FIG. 7C

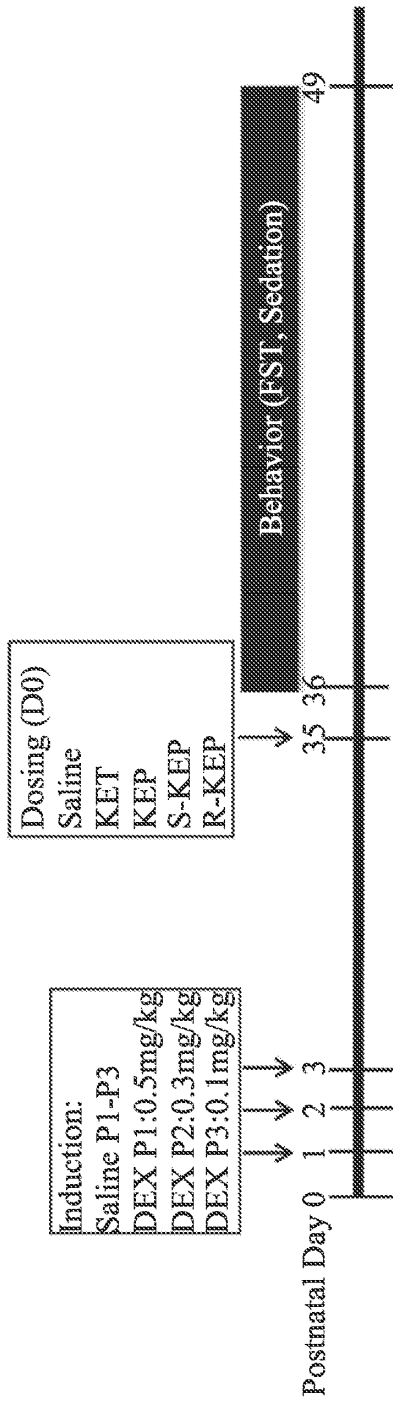


FIG. 8

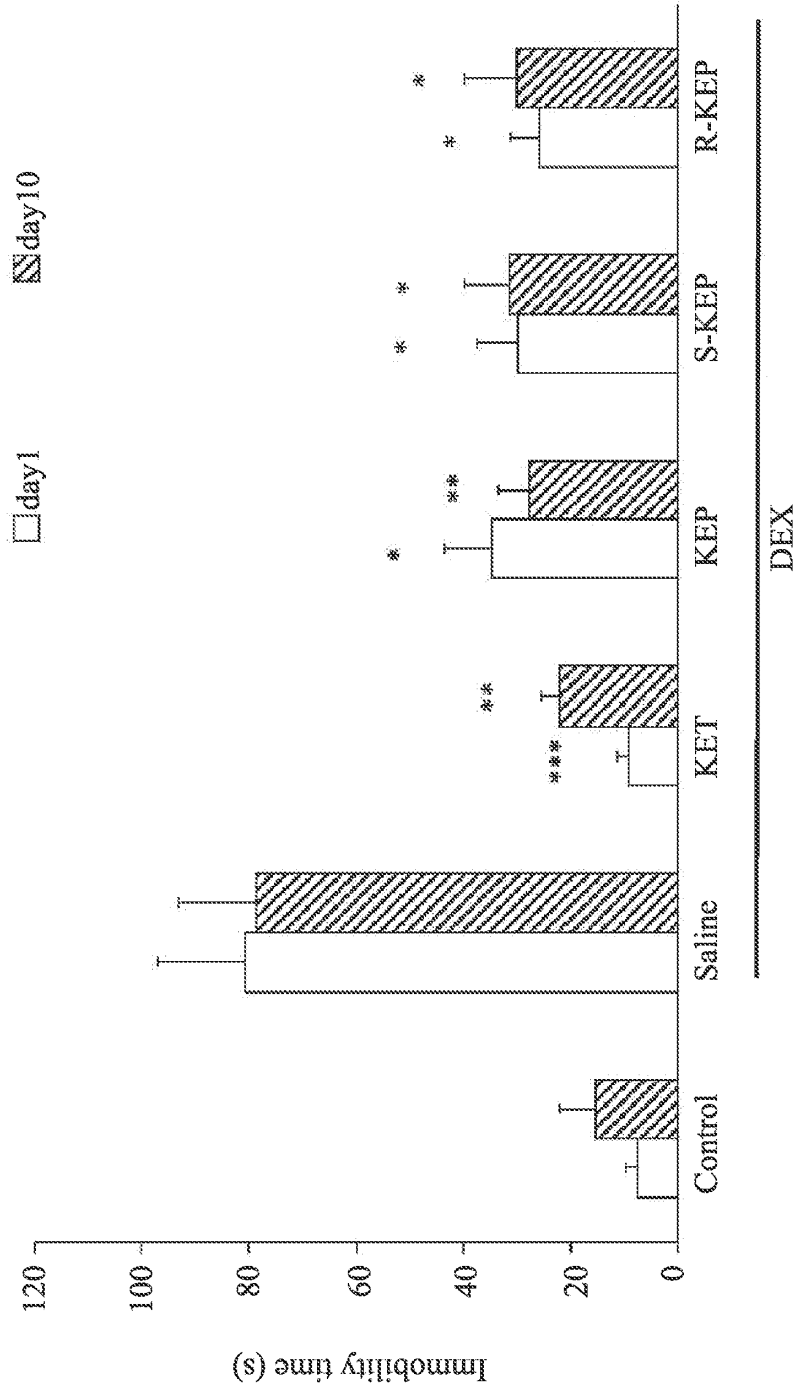


FIG. 9

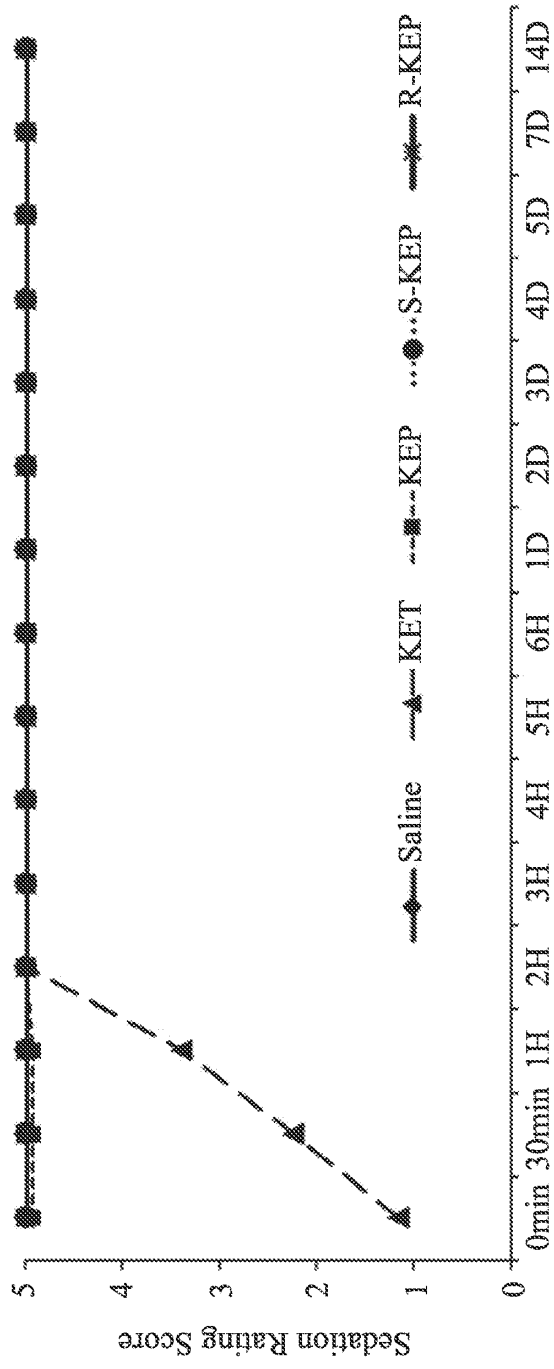
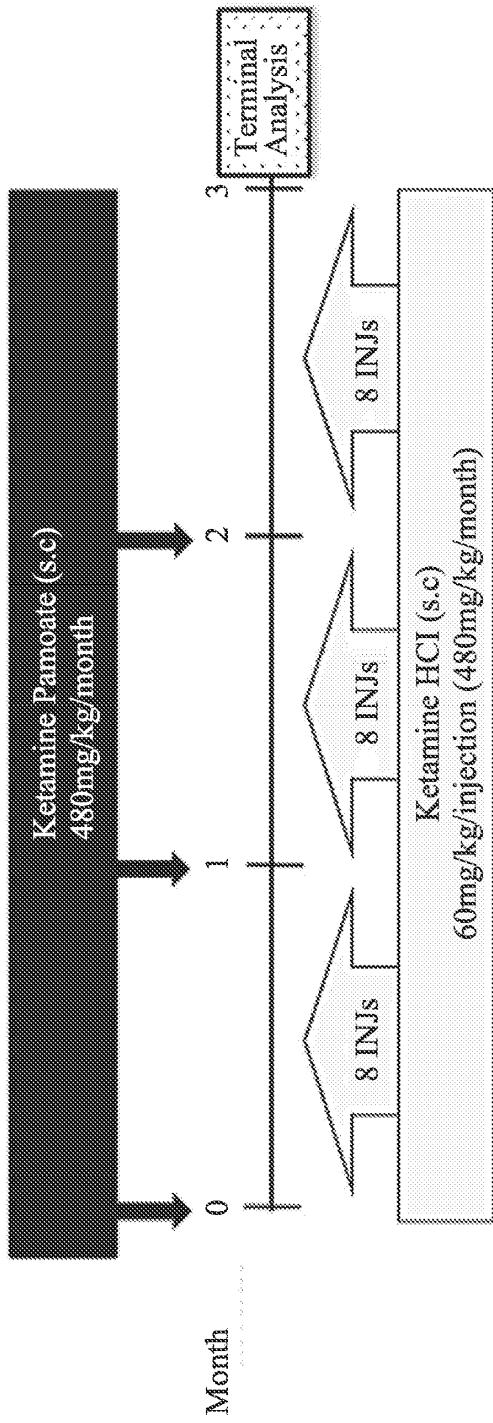


FIG. 10



Group	N	Dosing	Duration
Control	1	Saline, twice/week	12 weeks (total 24 injections)
KET (Ketamine HCl)	3	60mg/kg, twice/week (480mg/kg/month)	12 weeks (total 24 injections)
KEP (Ketamine Pamotate)	4	480mg/kg, Once/month	12 weeks (total 3 injections)

FIG. 11

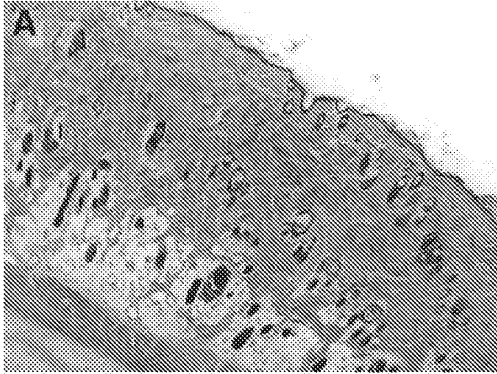


FIG. 12A

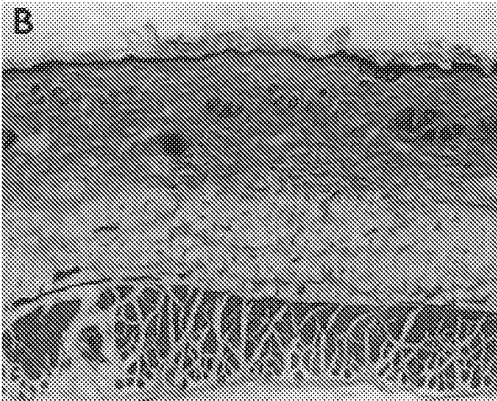


FIG. 12B

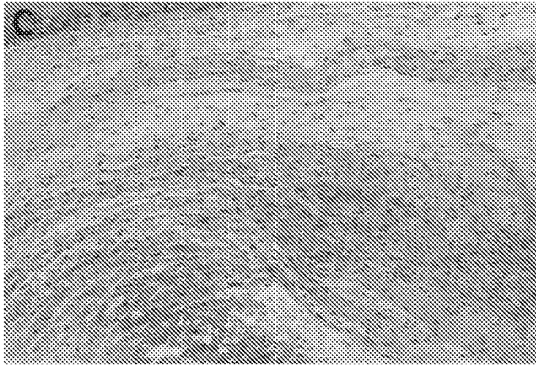


FIG. 12C

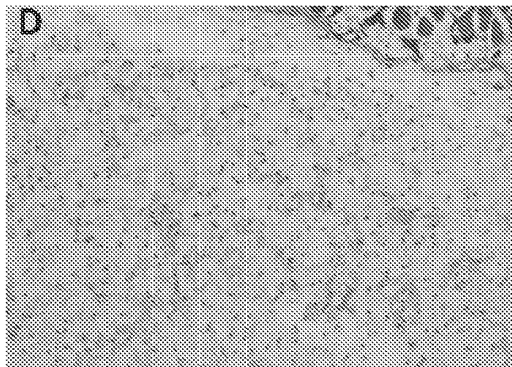


FIG. 12D

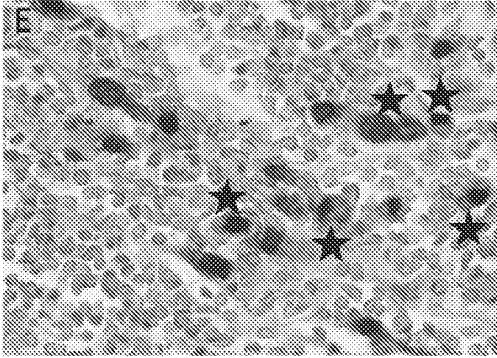


FIG. 12E

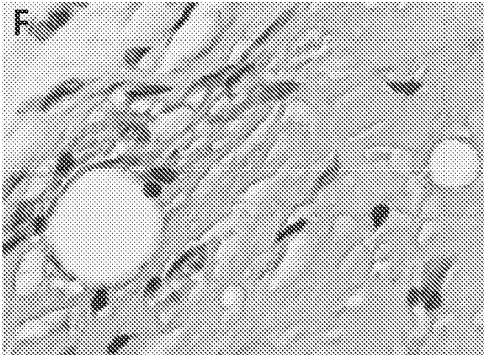


FIG. 12F

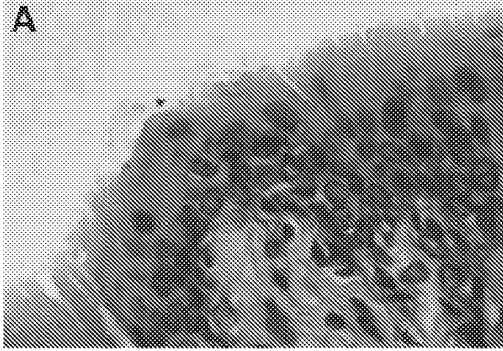


FIG. 13A

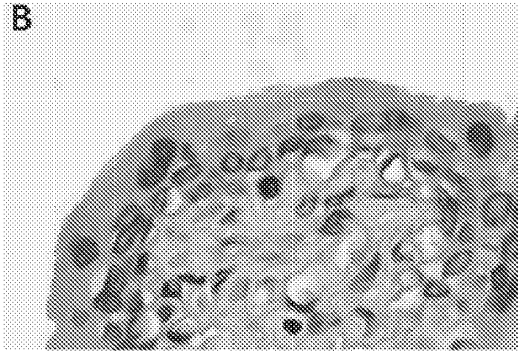


FIG. 13B

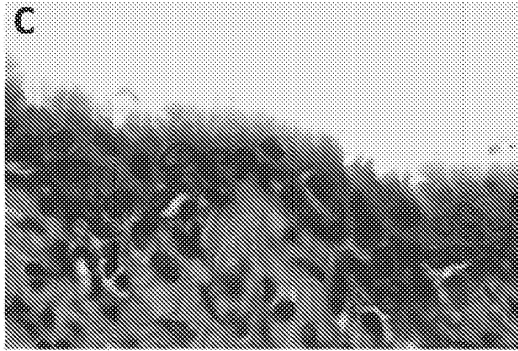


FIG. 13C

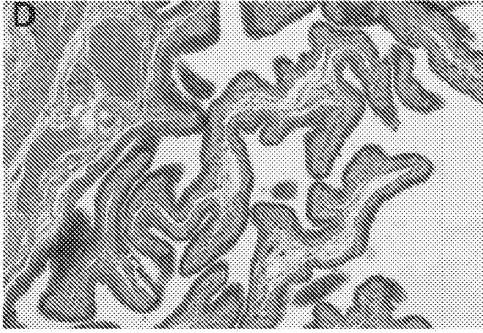


FIG. 13D



FIG. 13E

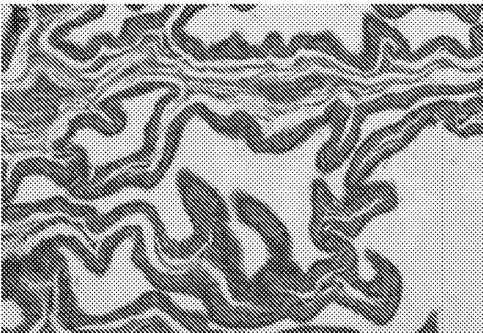


FIG. 13F

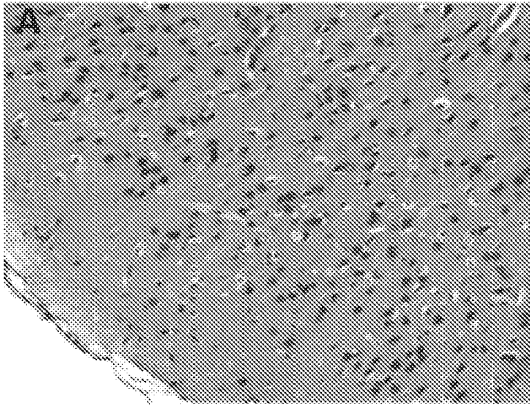


FIG. 14A

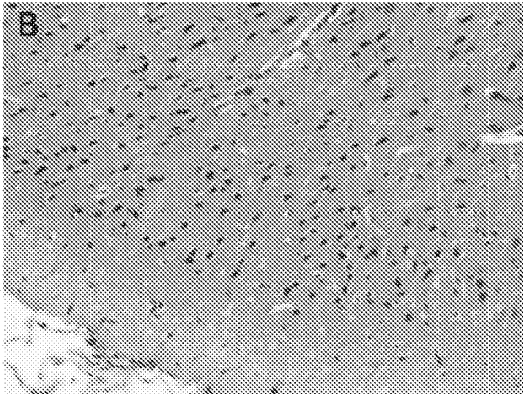


FIG. 14B

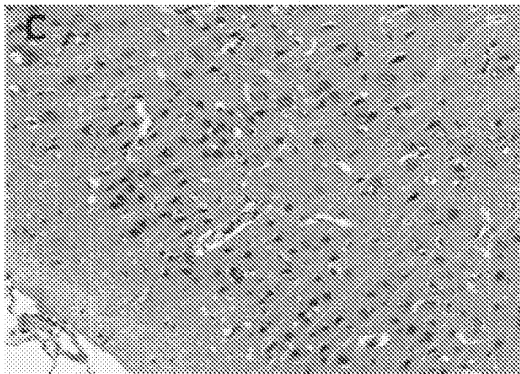


FIG. 14C

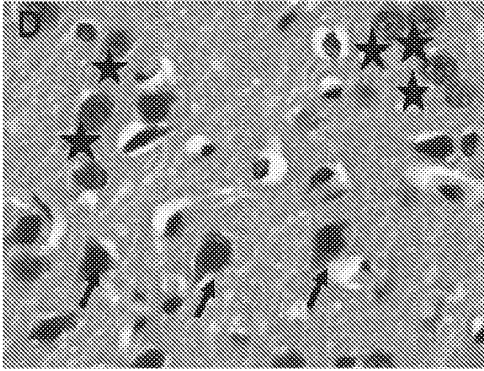


FIG. 14D

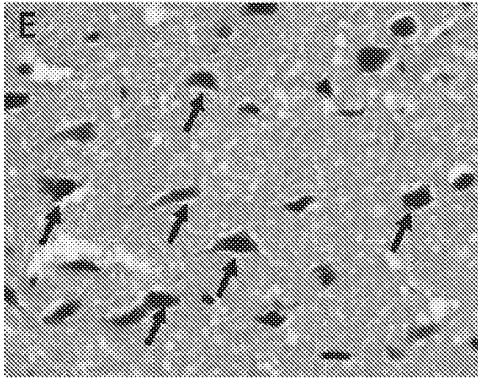


FIG. 14E

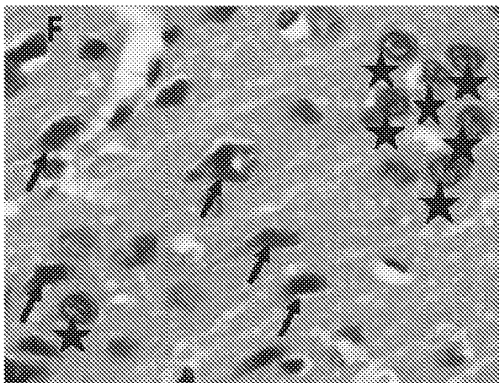


FIG. 14F