

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 021 221**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2018** **E 18461615 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2025** **EP 3628313**

54 Título: **Composición de ketamina para su uso en un método de tratamiento de la depresión por administración pulmonar**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.05.2025

73 Titular/es:
NOVOHALE THERAPEUTICS, LLC (100.00%)
4747 Executive Dr., Suite 210
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:
WIECZOREK, MACIEJ y
JANOWSKA, SYLWIA

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 3 021 221 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición de ketamina para su uso en un método de tratamiento de la depresión por administración pulmonar

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica inhalable que comprende ketamina, en particular, una formulación de polvo seco inhalable para su uso en un tratamiento de la depresión, que incluye el trastorno depresivo mayor, el trastorno bipolar y la depresión resistente al tratamiento. En particular, la invención se refiere a un régimen de dosificación de dicha composición farmacéutica inhalable en el tratamiento de la depresión.

10

Técnica anterior

15

La depresión, especialmente el trastorno depresivo mayor, el trastorno bipolar y la depresión resistente al tratamiento, es un grave problema en la sociedad moderna. Se han desarrollado muchas opciones de tratamiento para tratar la depresión, que incluyen la monoterapia o la terapia de combinación en un régimen de administración oral conveniente para los pacientes. Sin embargo, hay un porcentaje relativamente alto de pacientes que son refractarios al tratamiento o parcial o totalmente resistentes al tratamiento con antidepresivos existentes. En la práctica, en la actualidad la única opción real en tales casos graves pueden ser los electrochoques.

20

La ketamina es un conocido anestésico y analgésico, que se utiliza para la anestesia y en el tratamiento del dolor crónico. La ketamina es un compuesto quiral y puede existir como un racemato y como enantiómero S (conocido como esketamina) o enantiómero R (conocido como arketamina). La ketamina puede formar sales farmacéuticamente aceptables y en las aplicaciones farmacéuticas se utiliza en general como una sal hidrocioruro preferida. La rotación óptica de un enantiómero varía entre la ketamina y sus sales. Por ejemplo, mientras que la base libre de esketamina es dextrarrotatoria S-(+), el hidrocioruro de esketamina es levorrotatorio S-(-).

25

30

Desde hace aproximadamente una década se explora la actividad antidepresiva de la ketamina y su isómero S (esketamina), en especial, en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento o refractaria al tratamiento (G. Serafini et al., *The Role of Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review*, *Current Neuropharmacology*, 2014, 12, 444-461). La depresión resistente al tratamiento es un término utilizado en psiquiatría clínica para describir los casos de trastorno depresivo mayor que no responden de manera adecuada a los cursos apropiados de por lo menos dos antidepresivos en una dosis adecuada durante un tiempo adecuado.

35

Los datos recogidos hasta ahora muestran las propiedades excepcionales de la ketamina y la esketamina. El efecto es muy rápido (después de 2 a 3 horas desde la administración) y relativamente duradero —unos cuantos días después de una dosis única de un medicamento. La rapidez del efecto clínico es sorprendentemente alta e inesperada, puesto que el efecto de los antidepresivos presentes en el mercado aparece después de por lo menos dos semanas, incluso tres a cuatro semanas de administración diaria. Por lo tanto, la ketamina o la esketamina se podrían utilizar como un fármaco de primera elección en pacientes con depresión mayor con mayor riesgo de suicidio que son resistentes a los antidepresivos orales existentes. La escala del efecto también es muy alta; alrededor de 2/3 de los pacientes con depresión resistente al tratamiento responden al tratamiento con ketamina.

40

45

El conocimiento de la farmacología de la ketamina es todavía escaso. Como un anestésico disociativo, el fármaco puede ejercer efectos disociativos y psicomiméticos (DP). Los datos disponibles muestran que estos efectos están correlacionados con la concentración sistémica del fármaco. Los efectos disociativos y psicomiméticos se encuentran entre los efectos secundarios más frecuentemente observados y reducen significativamente el confort de los pacientes. Sin embargo, todavía hay grupos de pacientes que responden al tratamiento con ketamina sin experimentar efectos DP. Por lo tanto, todavía existe una ventana terapéutica, aunque estrecha, para el uso eficaz y seguro de la ketamina en el tratamiento de la depresión sin DP.

50

55

La ketamina experimenta un extenso efecto de metabolismo de primer paso en el hígado. Principalmente, se produce norketamina como el metabolito inicial. A continuación, la norketamina se metaboliza en metabolitos adicionales. El conocimiento sobre la norketamina y los metabolitos adicionales aún no es completo. A nivel de acción sobre el receptor NMDA, la norketamina es mucho menos activa que la ketamina. Otros metabolitos también son en su mayoría menos activos que la ketamina. Además, se sabe poco sobre la toxicidad de la norketamina y otros metabolitos. Esto, en combinación con las altas variaciones individuales de sus concentraciones dependientes del estado de las enzimas hepáticas, los convierte, por regla general, en compuestos no deseados. También hay informes sobre la correlación de algunos metabolitos hidroxilados de la ketamina con síntomas psicóticos y disociativos.

60

65

En estudios previos, la ketamina y la esketamina se administraron en el tratamiento de la depresión por vía intravenosa o intranasal. Los intentos de administración oral en general no tuvieron éxito o los efectos se observaron solo después de varias semanas de administración.

5 La bibliografía describe muchos ejemplos de la farmacocinética de la ketamina en función de la vía de administración.

10 La vía de administración con el nivel mínimo de metabolitos esperado actualmente es la intravenosa. Después de la infusión intravenosa de ketamina racémica a 0.5 mg/kg durante 40 minutos, el fármaco principal mantiene su concentración sistémica de aproximadamente 200 ng/ml durante aproximadamente 40 minutos, después la concentración desciende rápidamente con un semiperíodo inferior a 2 horas. Simultáneamente, la norketamina alcanza su concentración máxima al nivel de 10 a 20% de la concentración de ketamina. El porcentaje del área bajo la curva (AUC) de la norketamina con respecto a la ketamina es de aproximadamente 20 a 40%.

15 La administración oral es la vía de administración tras la cual se espera la máxima concentración de metabolitos. Sin embargo, tras la administración oral, el fármaco se metaboliza rápidamente en norketamina. El nivel de norketamina es igual a 500 a 1000% del nivel de ketamina. El área bajo la curva (AUC) de la norketamina es incluso mayor, superando el 1000%.

20 La biodisponibilidad de la ketamina administrada por vía oral es muy baja (alrededor de 16 a 20%); mientras que la administración intravenosa da lugar a un marcado aumento en la biodisponibilidad de la ketamina, también tiene muchas desventajas (por ejemplo, largo tiempo de infusión, incomodidad del paciente, necesidad de vigilancia).

25 El documento US2007/0287753A1 divulga el uso de la ketamina para tratar la depresión resistente o refractaria al tratamiento. La única formulación probada es la infusión intravenosa, aunque también se contempla la administración transdérmica. La administración intranasal solo se describe de manera general, incluyendo la administración intranasal de una formulación de aerosol en polvo seco que comprende polvo finamente dividido de ketamina, un dispersante y un agente de carga. Sin embargo, con la administración intranasal de ketamina
30 en el área orofaríngea, cantidades significativas de ketamina serán ingeridas por un paciente por vía oral y pueden experimentar un metabolismo sistémico a norketamina para causar efectos secundarios no deseados.

35 De manera similar también el documento de Carla M Canuso et al., "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., vol. 175, n.º 7, páginas 620 - 630, XP055575012 se centra en la administración intranasal de esquetamina para la reducción rápida de los síntomas de depresión.

40 El documento DE102007009888 divulga el uso de la S-ketamina en el tratamiento de la depresión, en la dosificación de 0.3 a 1.0 mg/kg. Aunque en general se mencionan todas las vías de administración posibles, la única formulación probada es la infusión intravenosa, mencionada como la preferida.

45 El documento WO2013/138322 divulga el uso de la esketamina en el tratamiento de la depresión refractaria al tratamiento o resistente al tratamiento. La prueba de eficacia de la esketamina se describió en un ejemplo de predicción con la infusión intravenosa de esketamina.

50 Los documentos WO2014/143646 y WO2014/152196 divulgan una composición farmacéutica de esketamina en la forma de la formulación acuosa de hidrocloreto de esketamina, preferiblemente para administración nasal, para su uso en el tratamiento de la depresión refractaria al tratamiento o resistente al tratamiento.

Las formas orales mucoadhesivas de esketamina y la farmacocinética de la esketamina tras su administración oral, intranasal e intravenosa se describen en el documento WO2014/020155.

55 K. Jonkman et al., Anesthesiology 127 (4), 675-683, 10, 2017, estudiaron en voluntarios sanos la seguridad y la viabilidad de la administración de ketamina por inhalación de una solución salina de hidrocloreto de esketamina nebulizada como una nueva vía de administración de ketamina. Se ha encontrado que la biodisponibilidad de la ketamina inhalada se redujo debido a una alteración de la captación pulmonar tanto independiente de la dosis como dependiente de la dosis. Esto estaba relacionado con la alta viscosidad de la esketamina; la viscosidad de la esketamina es de tres a cuatro veces mayor que la del agua. Debido a ello, la
60 administración por nebulización será imprecisa y poco confiable.

También el documento K. Jonkman et al., "Ketamine inhalation", British Journal of Anaesthesia., vol. 118, n.º 2, febrero de 2017, páginas 268 - 269, XP055575004 describe estudios farmacocinéticos de ketamina inhalada administrada usando un nebulizador, en los que la ketamina líquida se aerosolizó y se administró al sujeto que
65 respira espontáneamente.

Singh et al., *Biological Psychiatry* 80:424-413, 2016, observaron un rápido inicio de efectos antidepresivos robustos en pacientes con TRD después de una infusión i.v. de 40 minutos de ya sea 0.20 mg/kg o 0.40 mg/kg de esketamina. La dosis más baja puede permitir una mejor tolerabilidad al tiempo que se mantiene la eficacia.

5 El documento anónimo, "Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Healthy Volunteers", ClinicalTrials.gov, 12 de julio de 2018, páginas 1 - 8, XP055575000 se refiere al diseño del estudio indicado como Parte experimental A, B y C. En la parte experimental C, el documento prevé un aumento de la dosis entre cohortes, mientras que el número de inhalaciones dentro de las secuencias de dosificación se define basándose en los resultados de la Parte A y la Parte B del estudio.

10

Lo anterior ilustra la absoluta necesidad médica y la importancia de desarrollar una formulación de ketamina de alta dosis que sea altamente eficaz, así como conveniente y fácil de autoadministrar diariamente por el paciente, incluida la autoadministración en pacientes externos para asegurar un alto cumplimiento por parte del paciente. Una formulación de este tipo debe, en primer lugar, suministrar una dosis terapéutica de ketamina en la sangre, debe caracterizarse por su alta eficacia, lo que incluye un rápido efecto terapéutico y un bajo riesgo de efectos no deseados, tales como los DP, debido a una dosificación precisa. Una formulación de este tipo debe permitir solo un nivel mínimo de metabolitos sistémicos de primer paso tales como norketamina y metabolitos hidroxilados, en especial debe asegurar una relación aceptable de (es)ketamina con respecto a (es)norketamina, en vista de evitar tanto la reducción del nivel de ketamina realmente administrado como los efectos no deseados de los metabolitos.

20

El objetivo era lograr una concentración plasmática de ketamina similar y, por lo tanto, un efecto antidepresivo similar al de Sing et al. con una infusión intravenosa de 0.20 mg/kg que durara 40 minutos, que utilizara una vía de administración más conveniente para el paciente y que produjera menos efectos adversos.

25

Los problemas anteriores han sido resueltos por la presente invención que proporciona una composición farmacéutica inhalable de ketamina de alta dosis y estable para su uso en un tratamiento de la depresión por vía de administración pulmonar de manera confiable, reproducible y conveniente, utilizando un régimen de dosificación específico.

30

Breve descripción de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica inhalable que comprende ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un tratamiento de la depresión mediante la administración de dicha composición a los pulmones por vía de administración pulmonar, como se define en las reivindicaciones 1-12 adjuntas.

35

En esta memoria también se divulga la ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un tratamiento de la depresión, en donde la ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable se administra a los pulmones por vía pulmonar como una composición farmacéutica inhalable.

40

También se divulga un tratamiento de la depresión, que comprende administrar a los pulmones por vía pulmonar a un sujeto humano que lo necesite una composición farmacéutica inhalable que comprende ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable.

45

La invención se describirá con más detalle a continuación, con referencia a los dibujos, en donde:

la Figura 1 presenta datos de deposición de NGI para la composición del Ejemplo 1;

50

la Figura 2 presenta datos de deposición de NGI para la composición del Ejemplo 2;

la Figura 3 presenta datos de deposición de NGI para la composición del Ejemplo 3;

la Figura 4 presenta datos de deposición de NGI para la composición del Ejemplo 4;

55

la Figura 5 presenta datos de deposición de NGI para la composición del Ejemplo 5;

la Figura 6 presenta datos de deposición de NGI para la composición del Ejemplo 6;

60

la Figura 7 muestra la concentración plasmática de esketamina frente al tiempo después de la administración de varias dosis únicas de la composición de polvo seco del Ejemplo 2 en la Parte A del estudio;

la Figura 8 muestra la concentración plasmática de esketamina frente al tiempo después de la administración de una secuencia de dosis únicas de la composición de polvo seco del Ejemplo 2 en la Parte B del estudio;

65

las Figuras 9A a 9D muestran la concentración plasmática de esketamina frente al tiempo después de la administración en el Día 1, el Día 4, el Día 8 y el Día 11, respectivamente, en un ciclo de administraciones de secuencias de dosis únicas de la composición de polvo seco del Ejemplo 2 en la Parte C del estudio;

5 la Figura 10 presenta la distribución de efectos adversos después de la administración de la composición de polvo seco del Ejemplo 2 en la Parte A del estudio;

la Figura 11 presenta la distribución de efectos adversos después de la administración de la composición de polvo seco del Ejemplo 2 en la Parte B del estudio; y

10 las Figuras 12A a 12D presentan la distribución de efectos adversos tras la administración de la composición de polvo seco del Ejemplo 2 en el Día 1, el Día 4, el Día 8 y el Día 11, respectivamente, en un ciclo de administraciones de secuencias de dosis únicas en la Parte C del estudio.

15 **Descripción detallada de la invención**

El objeto de la invención es una composición farmacéutica inhalable que comprende ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un tratamiento de la depresión mediante la administración de dicha composición a los pulmones, es decir, la administración por vía pulmonar definida en las reivindicaciones 20 1-12 adjuntas.

También se divulga el uso para el tratamiento de la depresión, que comprende administrar por vía pulmonar a un sujeto humano que lo necesite una composición farmacéutica inhalable que comprende ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable.

25 Según la invención, dicho tratamiento se realiza en un régimen de dosificación que comprende un ciclo de múltiples secuencias de administración pulmonar por inhalación. Dicho ciclo dura de 10 a 30 días, y en dicho ciclo cada una de dichas secuencias múltiples de administración se realiza en un solo día. Entre cada una de las secuencias de administración hay un intervalo de 2 a 4 días sin inhalación. Cada una de dichas secuencias 30 consiste en múltiples inhalaciones de dosis única separadas por un período de descanso que dura por lo menos 5 minutos, y la inhalación de dosis única consiste en 1 o más soplos ("puffs") de la composición inhalable. Preferiblemente hay de 2 a 4 soplos de la composición inhalable, tal como 3 o 4 soplos, dependiendo de la dosis unitaria nominal de ketamina suministrada por la composición de polvo seco.

35 Dicho ciclo se puede repetir cuando y como sea necesario, según la evaluación y las recomendaciones del médico.

Según la invención, el término "ketamina" abarca la ketamina racémica y sus enantiómeros esketamina y arketamina, tanto como una base libre como sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

40 En una realización preferida, la ketamina es esketamina.

En otra realización, la ketamina es ketamina racémica.

45 La sal de ketamina farmacéuticamente aceptable preferida es hidrocloreuro.

En la realización más preferida, la composición de la invención comprende hidrocloreuro de esketamina.

50 En otra realización, la composición de la invención comprende hidrocloreuro de ketamina racémica.

El término "medicamento", tal como se utiliza en esta memoria, se puede emplear indistintamente con el término "producto medicinal". Se debe entender que "medicamento" y "producto medicinal" tienen esencialmente el mismo significado en términos de la invención.

55 La invención encuentra uso, en especial, en el tratamiento de tipos graves de depresión, tales como el trastorno depresivo mayor, el trastorno bipolar y la depresión resistente al tratamiento.

60 Una composición farmacéutica inhalable puede ser cualquier composición conocida para la inhalación por vía pulmonar, lo que incluye una composición inhalable para nebulización en la forma de suspensión o solución en un disolvente, tal como una solución acuosa, y una composición de polvo seco para inhalación. Tal composición y los métodos de fabricación y administración de la misma en general son conocidos como tales.

La composición farmacéutica inhalable de la invención es una composición inhalable de polvo seco.

65

ES 3 021 221 T3

La composición de la invención es una composición de polvo seco y comprende de 2 mg a 100 mg de ketamina calculada como una base libre por dosis unitaria nominal.

5 La composición proporciona una dosis emitida de al menos 1,0 mg de ketamina calculada como una base libre, correspondiente a 1,2 mg de hidrocloreto de ketamina.

10 En una realización particular, la composición para el uso de la invención, que es una composición de polvo seco, comprende de 2 mg a 60 mg de ketamina, en especial de 2 mg a 40 mg de ketamina, tal como de 3 mg a 15 mg de ketamina, calculada como una base libre, por dosis unitaria nominal.

15 En otra realización, la composición inhalable de polvo seco para el uso de la invención comprende adicionalmente uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en un agente de carga hidrocarbonado en la cantidad de 30 a 95% en peso y un agente estabilizador en la cantidad de 0.2 a 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.

20 La composición, en especial la composición de polvo seco, comprende ketamina, en especial hidrocloreto de esketamina, que tiene un diámetro medio de partícula d_{50} de 1 a 10 μm , tal como de 1 a 8 μm , en especial de 3 μm , d_{10} de 0.2 a 5 μm y d_{90} de 3 a 35 μm .

25 El tamaño medio de partícula d_{50} es un parámetro obtenido mediante la técnica de difracción láser con dispersión seca utilizando un difractor láser Sympatec HELOS acoplado con el alimentador ASPIROS. Para la medición, la ketamina en bruto, en especial el hidrocloreto de esketamina, se dispersa con una presión de 300 kPa (3.0 bares) en una cantidad total de 30 mg por muestra.

30 La composición puede ser una formulación inhalable de polvo seco para su administración utilizando inhaladores de polvo seco. Los inhaladores de polvo seco convencionales y típicos se pueden utilizar para este fin.

35 El término "polvo seco" es conocido por una persona experta en la materia y se debe entender de manera convencional en la técnica como una mezcla sólida de partículas que se fluidifica cuando el paciente inhala tras el accionamiento del dispositivo inhalador.

40 El término "dosis unitaria nominal" según la invención se refiere a la dosis de ketamina tal como está presente (cargada) en la composición que está destinada a una administración única. La dosis unitaria nominal puede ser una dosis medida del polvo seco que estará lista para que la tome el paciente, contenida en una unidad única, tal como una cápsula o un compartimento único en un blíster, o una dosis que se tomará para su administración desde el depósito de polvo seco multidosis.

45 El término "dosis emitida" se refiere a la proporción de la dosis unitaria nominal que sale/deja el dispositivo tras la inhalación por parte de un paciente.

50 Una "dosis única" en el sentido que se utiliza en la presente memoria se debe entender que consiste en uno o más "soplos" administrados uno justo después de otro y también se denomina "evento de inhalación". Si hay más de un "soplo" en dicha dosis única o evento de inhalación, están separados entre sí simplemente por un corto período según sea necesario por razones técnicas para que un sujeto tome otra respiración, por lo general de pocos a varios segundos.

55 El término "soplo" se refiere a una inhalación y tiene el mismo significado que "inhalación" tomada por un sujeto dentro de una respiración única.

60 La composición o formulación farmacéutica inhalable de polvo seco para su uso preferido según la invención puede comprender excipientes farmacéuticos adicionales, es decir, uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en un agente de carga hidrocarbonado (un portador) en una cantidad de 30 a 95% en peso y un agente estabilizador en una cantidad de 0.2 a 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.

65 Un agente de carga hidrocarbonado adecuado (un portador) puede ser lactosa, D-manitol, glucosa monohidratada, trehalosa, en especial trehalosa dihidratada, eritritol, dextrosa, maltosa, sorbitol o xilitol. Un agente de carga especialmente conveniente es la lactosa molida, tal como la lactosa monohidratada o la lactosa anhidra, en especial la lactosa monohidratada, que tiene una granulometría adecuada. La granulometría adecuada se define como la que tiene un d_{50} de 30 a 200 μm (Sympatec HELOS) como la fracción gruesa principal (en especial 80 μm). Ejemplos de grados comerciales adecuados de lactosa monohidratada son Lactohale 200 (LH200), Lactohale 100 (LH100) y Lactohale 200LP. Varios tipos de inhaladores pueden requerir una selección apropiada del grado de lactosa más adecuado para su desempeño. Tal selección está dentro de las habilidades comunes de una persona experta en la materia.

ES 3 021 221 T3

La cantidad típica del agente de carga en la composición de la invención es de 30 a 95% en peso, en especial de 30 a 80% en peso, con respecto al peso total de la composición.

5 Los excipientes/aditivos farmacéuticos también incluyen un estabilizador (también llamado agente de control de fuerza - FCA), es decir, una sustancia que reduce la adhesión y la cohesión. Los estabilizadores adecuados son, por ejemplo, estearato de magnesio, lecitina y aminoácidos, tales como la leucina. Un estabilizador especialmente preferido es el estearato de magnesio.

10 El estabilizador "perturba" las fuerzas de unión débiles entre las partículas pequeñas y, de esta manera, ayuda a mantener las partículas separadas, reduce la autoadhesión de las partículas pequeñas y también la adherencia a otras partículas en la formulación, si tales otras partículas están presentes, reduce la adhesión a las superficies internas del inhalador, así como mejora las propiedades reológicas del polvo - fluidez del polvo.

15 La cantidad del estabilizador en la composición de la invención es de 0.2 a 3% en peso, en especial de 0.8% en peso, con respecto al peso total de la composición.

20 La composición o formulación de polvo seco para su uso preferido según la invención se prepara al mezclar en un mezclador de alto cizallamiento un agente de carga/portador de granulometría adecuada con un estabilizador, y agregar a continuación ketamina, en especial hidrocloreto de esketamina, de granulometría adecuada y mezclar de nuevo en un mezclador de alto cizallamiento.

25 Alternativamente, la ketamina, en especial el hidrocloreto de esketamina, de granulometría adecuada, se procesa conjuntamente (se mezcla) con un estabilizador en un mezclador de alto cizallamiento, y a continuación el agente de carga/portador se agrega y se mezcla de nuevo en un mezclador de alto cizallamiento.

La composición preferida es una formulación de polvo seco para su administración utilizando inhaladores de polvo seco. Los inhaladores de polvo seco convencionales y típicos se pueden utilizar para este fin.

30 La composición o formulación de polvo seco se puede administrar mediante tres categorías de dispositivos: un inhalador de dosis unitaria única en el cual cada dosis, tal como en una cápsula, se carga en el dispositivo antes de su uso; un inhalador de depósito multidosis en el cual un suministro a granel de polvo seco con una pluralidad de dosis se carga previamente en el dispositivo; y un inhalador de dosis unitarias múltiples en el cual una pluralidad de dosis únicas se sellan individualmente en compartimentos separados tal como en una cavidad de blíster, y se descargan cada vez que se acciona el dispositivo. Se prefiere el inhalador de dosis unitarias múltiples en el cual una pluralidad de dosis únicas se sella individualmente, tal como en el blíster, y se descarga cada vez que se acciona el dispositivo.

40 En una realización del uso según la invención tal como se ha definido anteriormente, la composición de polvo seco para la administración por vía pulmonar está comprendida en un blíster con una pluralidad de dosis unitarias nominales individuales dosificadas previamente y selladas individualmente. Un ejemplo preferido de un inhalador que utiliza tales blísteres es el inhalador tipo Diskus.

45 En otra realización del uso según la invención tal como se ha definido anteriormente, la composición de polvo seco para la administración por vía pulmonar está comprendida en una cápsula con una dosis unitaria nominal única.

50 En otra realización del uso según la invención tal como se ha definido anteriormente, la composición inhalable, en especial la composición de polvo seco, para la administración de una dosis única por vía pulmonar está comprendida en un depósito de polvo multidosis.

La composición para su uso según la invención proporciona una dosis emitida de por lo menos 1.0 mg de ketamina calculada como una base libre, que corresponde a 1.2 mg de hidrocloreto de ketamina.

55 La composición para su uso según la invención comprende una dosis unitaria nominal de 2 mg a 100 mg de ketamina micronizada calculada como una base libre por dosis unitaria nominal, preferiblemente de 2 mg a 40 mg, tal como de 2 a 20 mg, de esketamina micronizada calculada como una base libre por dosis unitaria nominal.

60 Más preferiblemente, la composición para su uso según la invención comprende una dosis unitaria nominal de 4.0 mg de ketamina, en especial de esketamina, que corresponde a 4.6 mg de ketamina o de hidrocloreto de esketamina.

65 La composición para su uso según la invención proporciona la fracción de la dosis administrada directamente de manera local a los pulmones que es por lo menos de 40%, tal como de 40 a 50%, en especial de 40% a 60%, en especial de hasta el 85%, de la dosis unitaria emitida.

La dosis emitida es la porción de dosis unitaria nominal que se emite desde el dispositivo inhalador y que sale del dispositivo inhalador como un aerosol y, por tanto, está disponible para el paciente.

5 Solo una parte de la dosis emitida llega a los pulmones y, de esta manera, a la sangre circulante de un paciente como la dosis administrada a los pulmones (también denominada Dosis de Partículas Finas - FPD) o la fracción administrada a los pulmones (también denominada Fracción de Partículas Finas - FPF). Cierta parte llega al tracto gastrointestinal por vía orofaríngea y vía oral, es decir, se traga, y es accesible para el metabolismo de primera parte no deseado.

10 Se ha encontrado sorprendentemente que a pesar de los problemas bien conocidos con las formulaciones inhalables con altas dosis de una sustancia activa para la administración pulmonar, la composición inhalable uniforme y estable de alta dosis de ketamina, en especial de hidrocloreuro de esketamina, especialmente la
 15 composición inhalable de polvo seco, se puede obtener de manera que cuando se administra por vía pulmonar proporciona un nivel terapéutico de ketamina en la sangre circulante de un paciente, es decir, por lo menos de 50 a 100 ng/ml, tal como de 70 a 100 ng/ml, tal como de 70 a 80 ng/ml, tal como de aproximadamente 100 ng/ml. El nivel terapéutico de ketamina se refiere al nivel en la sangre que es eficaz en el tratamiento de la depresión, en especial el trastorno depresivo mayor o el trastorno bipolar, tal como la depresión resistente al tratamiento o refractaria al tratamiento, y puede depender del sujeto, el sexo, la edad, la gravedad de la enfermedad, el tipo de inhalador, y puede variar dependiendo de si la ketamina es ketamina racémica o
 20 ketamina enantiomérica.

La fracción de la dosis emitida que se administra a los pulmones es sorprendentemente alta, a diferencia de las composiciones inhalables típicas en donde el estándar es que solo de 15 a 20% de la dosis emitida se
 25 administra a los pulmones.

La fracción de la dosis emitida que se administra directamente de manera local a los pulmones (también llamada Fracción de Partículas Finas - FPF) se puede determinar utilizando métodos y ensayos bien conocidos y convencionales. Tales métodos y ensayos incluyen cualquiera de los descritos en la Farmacopea Europea 9.0, Capítulo 2.9.18, Preparaciones para inhalación; Evaluación aerodinámica de partículas finas para la
 30 determinación de la Dosis de Partículas Finas. En particular, el Impactador Farmacéutico de Próxima Generación (NGI) (Farm. Eur. Aparato E) se puede utilizar para evaluar y controlar la distribución aerodinámica del tamaño de partícula (APSD). El aparato NGI es el que se presenta en las figuras 2.9.18.-12 y 2.9.18.-13 de la página 333 de la Farmacopea Europea 9.0.

35 La dosis emitida y la fracción y dosis de partículas finas (FPF y FPD) dependen en gran medida de dos factores, es decir, de la formulación y del dispositivo. Para el dispositivo, el factor más discriminatorio para la dosis emitida es la resistencia. La resistencia de un inhalador de polvo seco (DPI) es un valor intrínseco que depende del diseño del canal de inhalación, de la copa de dosificación y de las entradas de aire. Los DPI se pueden clasificar en cuatro grupos de resistencia (baja, media, media-alta, alta) con respecto al flujo de inhalación
 40 necesario para producir una caída de presión de 4 kPa. Se ha elegido este valor porque es el recomendado por la farmacopea para la caracterización in vitro de la dosis emitida desde un DPI. Adicionalmente, los DPI basados en cápsulas pueden estar limitados por la retención del polvo en la cápsula y el dispositivo, lo que conduce a la reducción en la dosis emitida.

45 Las pruebas de la dosis emitida son relativamente sencillas. El dispositivo se “dispara” en un aparato de muestreo que permite la captura de la dosis medida en un filtro. La distribución aerodinámica del tamaño de partícula de los productos inhalados se mide utilizando la técnica de impactación en cascada multiplatina, en este caso el Impactador de Próxima Generación (NGI). La cantidad recogida de principio activo se determina
 50 adicionalmente mediante un análisis HPLC. Los inhaladores se prueban a un caudal predeterminado, y la caída de presión a través del inhalador es de 4.0 kPa en línea con la Farm. Eur.

La captura eficaz de las partículas se asegura mediante el recubrimiento de la superficie de recogida de partículas de cada una de las platinas 1 a 7, así como del MOC y de la base del preseparador, con una sustancia de recubrimiento. La copa central del preseparador se llena con un diluyente adecuado.
 55

Después de descargar el polvo en el NGI (Número de accionamientos por impactador n=1 para un análisis) al abrir la válvula solenoide de dos vías durante el tiempo requerido en el control de flujo que genera una caída de presión a través del inhalador de 4 kPa se llevan a cabo las siguientes operaciones:

60 I. Platinas 1 a 7 y MOC. Cada platina se lava con un diluyente apropiado (extracción de la sustancia farmacológica). La bandeja del NGI cargada con las copas en un Copley Gentle Rocker se agita suavemente durante 10 minutos.

65 II. Adaptador de boquilla. El polvo de inhalación depositado en el adaptador se enjuaga con un diluyente apropiado en un matraz aforado y se sonica durante 10 minutos.

III. Puerto de inducción. El polvo de inhalación depositado procedente del puerto de inducción se enjuaga con un diluyente apropiado en un matraz aforado y se sonica durante 10 minutos.

5 IV. Preseparador. El polvo de inhalación depositado procedente de este componente se enjuaga con un diluyente apropiado en un matraz aforado y se sonica durante 10 minutos.

Finalmente, las muestras recogidas de cada platina del impactador se filtran y se analizan mediante cromatografía líquida de alto rendimiento

10 La composición para su uso según la invención, que es una composición de polvo seco, tiene un perfil farmacocinético apropiado de ketamina, en particular de esketamina, que permite conseguir aproximadamente 50 a 100 ng/ml de la concentración plasmática de ketamina durante 40 minutos después de la administración pulmonar directamente a los pulmones por inhalación. Dicha concentración plasmática corresponde al efecto antidepresivo. El mantenimiento de esta concentración a lo largo del tiempo imita la infusión intravenosa de 40 minutos conocida por su eficacia en la depresión y su buena tolerancia.

Preferiblemente, según la invención dicho ciclo de tratamiento dura de 12 a 14 días y comprende 4 secuencias de administración separadas por intervalos de 3 a 4 días.

20 Preferiblemente, en el uso según la invención, la esketamina, en especial el hidrocloreuro de esketamina, es autoadministrada pulmonarmente por un paciente mediante la inhalación de una composición o formulación inhalable, en especial una composición o formulación de esketamina inhalable de polvo seco en una secuencia que dura 30 minutos y que consiste en 3 dosis únicas (eventos de inhalación), cada evento de inhalación consiste en 3 o 4 soplos, en donde cada soplo corresponde a una dosis nominal de base libre de esketamina de 4 mg en la composición, en especial la composición de polvo seco. Una composición de este tipo se describe en el Ejemplo 2 a continuación. Entre dicho cada evento de inhalación (dosis única) se proporciona un período de descanso sin ninguna inhalación, preferiblemente hay dos descansos iguales que duran aproximadamente 15 minutos, es decir, la primera dosis única se administra en el momento 0, la segunda dosis única se administra después de aproximadamente 15 minutos y la tercera dosis única se administra a los 30 minutos. Una secuencia de este tipo permite obtener un perfil de concentración plasmática de esketamina que proporciona una concentración plasmática al nivel que tiene un efecto antidepresivo, tal como se conoce a partir de las pruebas de la técnica anterior de las infusiones intravenosas.

35 Se ha encontrado que la composición inhalable de esketamina, en especial la composición inhalable de polvo seco, fue tolerada dentro de todo el ciclo de tratamiento y el número e intensidad de los efectos adversos disminuyeron dentro del ciclo de tratamiento, es decir, fue menor después de cada secuencia de tratamiento posterior que en la secuencia precedente.

40 La presente invención se referirá ahora a los ejemplos adjuntos, los cuales no pretenden ser limitantes.

Ejemplos

Procedimiento general de fabricación de la composición inhalable de polvo seco

45 Una suma de lactosa monohidratada y estearato de magnesio se tamiza a través de una malla de 0.25 mm y se mezcla en un mezclador de alto cizallamiento durante 3 minutos. La mezcla obtenida se tamiza con la sustancia activa a través de una malla de 0.5 mm y se mezcla en un mezclador de alto cizallamiento durante 5 minutos.

50 Para eliminar las cargas electrostáticas, se utilizan bolsas de PE antiestáticas durante el proceso.

Proceso de llenado al vacío (blísteres):

55 El proceso de formación de dosis con tecnología de tambor al vacío se utiliza para el llenado de blísteres. La cavidad del blíster tiene un volumen en el intervalo de 15 a 45 mm³ (en especial alrededor de 30 mm³). La cantidad de polvo con que se llena la cavidad es de 10 a 30 mg (en especial 23 mg).

Durante el proceso, los parámetros del dispositivo de tambor al vacío son:

60 Presión de vacío: -0 a 50 kPa (-0 a 500 mBar), en especial 5 a 40 kPa (50 a 400 mBar)

Presión de fluidización: -0.01 a -0.04 kPa (-0.1 a -0.4 Bar)

65 Tiempo de fluidización: 50 a 2000 ms, en especial 50 a 300 ms

Tiempo de llenado: 50 a 700 ms, en especial 50 a 400 ms

Tiempo de sellado: 100 a 600 ms

5 Las pruebas de sellado de los blísteres llenos se llevan a cabo al vacío.

Finalmente, las tiras de blíster se enrollan en el dispositivo médico.

Proceso de llenado (cápsulas):

10

Las cápsulas que serán llenadas se colocan en los receptáculos con los extremos cerrados hacia abajo. El polvo se descarga desde el dosificador y llega directamente a las cápsulas. El polvo con el que se van a llenar las cápsulas se coloca en el dosificador, se puede apisonar y descargar en las cápsulas.

15

Durante el proceso, los parámetros del dispositivo de llenado de cápsulas son:

Rotación: 1 a 70 rpm

Altura de apisonamiento: 1 a 10 mm

20

Altura de dosificador: 1 a 250 mm

Finalmente, las cápsulas llenas se montan en el dispositivo médico.

25

Polvo seco de inhalación de ketamina para blísteres y cápsulas

Las siguientes composiciones se han preparado según el procedimiento general anterior en la escala de 0.9 kg.

30

EJEMPLO 1

Componente	Cantidad (mg/unidad)
Hidrocloruro de esketamina	3.45 (corresponde a 2.99 mg de esketamina)
Lactosa monohidratada LH200 LP	19.16
Estearato de magnesio	0.39

35

40

EJEMPLO 2

Componente	Cantidad (mg/unidad)
Hidrocloruro de esketamina	4.61 (corresponde a 4 mg de esketamina)
Lactosa monohidratada LH200 LP	18.20
Estearato de magnesio	0.18

45

50

EJEMPLO 3

Componente	Cantidad (mg/unidad)
Hidrocloruro de esketamina	5.06 (corresponde a 4.39 mg de esketamina)
Lactosa monohidratada LH200 LP	17.581
Estearato de magnesio	0.359

55

60

Las composiciones se han encontrado uniformes según los requisitos de la Farm. Eur. 2.9.40. El contenido promedio de hidrocloruro de esketamina (n=10) estaba en el intervalo de 92.5% a 107.5% de la dosis nominal.

El proceso se ha encontrado escalable a la escala de 1.8 kg.

65

ES 3 021 221 T3

Prueba de Distribución Aerodinámica del Tamaño de Partícula (APSD) de las composiciones de los Ejemplos 1, 2 y 3 de la invención.

5 Las composiciones de los Ejemplos 1, 2 y 3 de la invención se han probado utilizando el Impactador Farmacéutico de Próxima Generación (NGI) (Farm. Eur. Aparato E) según el procedimiento para inhaladores de polvo.

10 Los resultados de las pruebas se presentan en la Tabla 1 a continuación y en la Figura 1 (Ejemplo 1), la Figura 2 (Ejemplo 2) y la Figura 3 (Ejemplo 3) de los dibujos, en donde los diagramas superiores presentan los datos de APSD para todo el NGI y los diagramas inferiores presentan los datos de APSD para las platinas 1 a 7 y el MOC. Las siguientes abreviaturas se utilizan para los resultados de las pruebas:

MA - adaptador de boquilla

15 T - puerto de inducción

PS - Preseparador

20 S1-S7 – platinas del IGN

MOC - colector de microorificios

ISM – Masa dimensionada del impactador; masa que entra en el impactador excluyendo las porciones no dimensionadas

25 MMAD (μm) - diámetro aerodinámico de masa media. Se define como el diámetro en donde el 50% de las partículas en masa son mayores y el 50% son menores.

30 GSD - desviación estándar geométrica. Medida de la dispersión de una distribución aerodinámica del tamaño de partícula

FPF - fracción de partículas finas (%)

35 FPD - dosis de partículas finas

Tabla 1
Datos de deposición del NGI

No. de Ejemplo	1	2	3
MA [mg]	0.043	0.194	0.074
T	0.166	0.713	0.740
PS	0.598	0.262	0.825
S1	0.063	0.157	0.179
S2	0.193	0.599	0.541
S3	0.308	0.538	0.588
S4	0.243	0.392	0.345
S5	0.112	0.201	0.179
S6	0.061	0.121	0.105
S7	0.048	0.087	0.070
MOC	0.037	0.054	0.054
ISM (mg)	1.00	1.99	1.88
Masa Total en Impactador (mg)	1.07	2.15	2.06
Masa Total en Sistema (mg)	1.87	3.32	3.70
Masa en Impactador/Activación (mg)	1.07	2.15	2.06
Masa en Sistema/Activación (mg)	1.87	3.32	3.70
FPD \leq 5.0 mcm (mg) de esketamina	1.0	1.7	1.6
FPF \leq 5.0 mcm (%)	49.0	51.0	44.0
MMAD (mcm)	2.6	2.9	3.0
GSD	1.8	1.8	1.8

5

Los resultados obtenidos mostraron un producto con los atributos de calidad esperados.

10

La formulación inventiva demostró una adecuada homogeneidad y un nivel muy alto de fracciones de partículas finas, con:

FPF > 59%, FPD 2.4 mg; dosis emitida: 4.2 mg, para el Ejemplo 4

15

FPF > 47%, FPD: 1.7 mg; y dosis emitida: 3.6 mg, para el Ejemplo 2, y

FPF > 44%, FPD: 1.6 mg; y dosis emitida: 3.9 mg, para el Ejemplo 3.

Polvo seco de inhalación de esketamina para cápsulas

20

Las siguientes composiciones se han preparado según el procedimiento general anterior en la escala de 0.9 kg.

Ejemplo 4

25

Componente	Cantidad (mg/unidad)
Hidrocloruro de esketamina	5.00 (corresponde a 4.34 mg de esketamina)
Lactosa monohidratada LH200 LP	19.8
Estearato de magnesio	0.2

30

Ejemplo 5

35

Componente	Cantidad (mg/unidad)
Hidrocloruro de esketamina	10.00 (corresponde a 8.67 mg de esketamina)

ES 3 021 221 T3

Lactosa monohidratada LH200 LP	39.6
Estearato de magnesio	0.4

5 Ejemplo 6

Componente	Cantidad (mg/unidad)
10 Hidrocloruro de esketamina	20.00 (corresponde a 17.34 mg de esketamina)
Lactosa monohidratada LH200 LP	79.2
Estearato de magnesio	0.8

15 Prueba de Distribución Aerodinámica del Tamaño de Partícula (APSD) de las composiciones de los Ejemplos 4, 5 y 6 de la invención.

20 Las composiciones de los Ejemplos 4, 5 y 6 de la invención se han probado utilizando el Impactador Farmacéutico de Próxima Generación (NGI) (Farm. Eur. Aparato E) según el procedimiento para inhaladores de polvo.

25 Los resultados de las pruebas se presentan en la Tabla 2 a continuación y en las Figuras (Ejemplo 4), la Figura 5 (Ejemplo 5) y la Figura 6 (Ejemplo 6) de los dibujos, en donde los diagramas superiores presentan los datos de APSD para todo el NGI y los diagramas inferiores presentan los datos de APSD para las platinas 1 a 7 y el MOC.

Tabla 2
Datos de deposición del NGI

No. de Ejemplo	4	5	6
MA [mg]	0.090	0.174	0.329
T	0.655	1.328	2.877
PS	0.262	0.774	1.838
S1	0.368	0.669	1.621
S2	0.915	1.505	3.293
S3	0.631	1.057	2.270
S4	0.449	0.705	1.386
S5	0.273	0.414	0.719
S6	0.167	0.300	0.505
S7	0.108	0.214	0.374
MOC	0.061	0.166	0.283
ISM (mg)	2.61	4.36	8.83
Masa Total en Impactador (mg)	2.97	5.03	10.45
Masa Total en Sistema (mg)	3.98	7.30	15.49
Masa en Impactador/Activación (mg)	2.97	5.03	10.45
Masa en Sistema/Activación (mg)	3.98	7.30	15.49
FPD ≤ 5.0 mcm (mg) de esketamina	2.4	3.9	7.9
FPF ≤ 5.0 mcm (%)	59	54	51
MMAD (mcm)	3.0	3.0	3.2
GSD	1.9	1.9	2.6

35 Los resultados obtenidos mostraron un producto con los atributos de calidad esperados.

La formulación inventiva demostró una adecuada homogeneidad y un nivel muy alto de fracciones de partículas finas, con:

FPF > 59%, FPD 2.4 mg; dosis emitida: 4.2 mg, para el Ejemplo 4

FPF > 54%, FPD: 3.9 mg; dosis emitida: 7.1 mg, para el ejemplo 5, y

FPF > 51 %, FPD: 7.9 mg; dosis emitida: 16.5 mg, para el Ejemplo 6.

- 5 La composición farmacéutica de polvo seco de la invención proporcionó una dosis emitida de hidrocloreto de esketamina en un nivel de hasta el 97%, tal como hasta el 85% de la dosis nominal y por lo menos el 40% de la fracción de partículas finas (fracción administrada a los pulmones) para la dosis emitida de esketamina.

Ejemplo 7

10

Farmacocinética del polvo seco de la composición de esketamina inhalada en voluntarios sanos - estudio clínico

15

La formulación de polvo seco de hidrocloreto de esketamina del Ejemplo 2 se administró a voluntarios sanos por vía pulmonar, es decir, directamente a los pulmones utilizando un inhalador de polvo seco (DPI) (por autoadministración), bajo la supervisión de personal médico.

20

Un sople de la formulación de polvo seco contenía 4.6 mg de hidrocloreto de esketamina, que corresponde a 4 mg de base libre de esketamina y excipientes 18.22 mg de lactosa monohidratada y 0.18 mg de estearato de magnesio.

25

Una dosis única era un evento de inhalación que consistió en 1 a 6 soplos, es decir, de 4 a 24 mg de dosis nominal de base libre de esketamina.

En la parte A del estudio, diseñada como una dosis única ascendente de un centro, el medicamento se administró en una dosis única una vez en un día (hasta 6 soplos consecutivos) a 18 sujetos voluntarios sanos. Los sujetos se dividieron en 6 cohortes, cohortes que recibieron 1, 2, 3, 4, 5 o 6 soplos en una dosis única (evento de inhalación), respectivamente.

30

La recogida de muestras de sangre para la determinación de la concentración de esketamina y metabolito esnorketamina y para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se llevó a cabo durante las 24 horas siguientes al inicio de la prueba en el día de la administración.

35

El objetivo del estudio era determinar la cantidad de soplos en un evento de inhalación necesarios para obtener una concentración plasmática similar a la suficiente para lograr un efecto antidepresivo como el de una infusión intravenosa de 0.20 mg/kg durante 40 minutos. Basándose en los datos de la bibliografía se puede predecir que esto corresponde a una concentración a los 40 minutos de infusión de entre 60 a 100 ng/ml aproximadamente. También era un objetivo determinar el número de soplos que permiten evitar un pico brusco de concentración plasmática que se considera un factor importante que induce efectos psicomiméticos y disociativos adversos.

40

45

Los resultados de la parte A de la prueba se presentan en la Figura 7 que muestra la concentración plasmática de esketamina a lo largo del tiempo tras la administración de varias dosis únicas de la composición de polvo seco del Ejemplo 2. Tal como se puede observar, se determinó que el número de soplos que permite obtener una concentración de esketamina en plasma suficiente para un efecto antidepresivo y sin que se produzca un pico brusco de dicha concentración es de 1 a 4 soplos, lo que corresponde a 4 a 16 mg de dosis nominal de base libre de esketamina.

50

Por lo tanto, una dosis única (evento de inhalación) que consistió en 1, 2, 3 o 4 soplos se seleccionó para la siguiente Parte B del estudio.

55

En la parte B del estudio, la composición del Ejemplo 2 se administró a 12 sujetos voluntarios sanos divididos en 4 cohortes en cuatro dosis únicas diferentes para cada cohorte (es decir, cada dosis única consistió en 1, 2, 3 o 4 soplos, respectivamente) en un día en la secuencia de administración que consistió en tres administraciones de dosis única (evento de inhalación) en el período de 30 minutos. Entre los eventos de inhalación había períodos de descanso de 15 minutos, es decir, la primera dosis única se administró a los 0 minutos, la segunda dosis única se administró a los 15 minutos y la tercera dosis única se administró a los 30 minutos.

60

La recogida de muestras de sangre para la determinación de la concentración de esketamina y metabolito esnorketamina y para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se llevó a cabo durante las 24 horas siguientes al inicio de la prueba en el día de la administración.

65

El objetivo de la Parte B del estudio era investigar las propiedades farmacocinéticas de la esketamina tras diferentes esquemas de dosificación en sujetos sanos y determinar el esquema que permite la consecución de la concentración plasmática adecuada a lo largo del tiempo para imitar la infusión intravenosa de 40 minutos.

Los resultados de la parte B de la prueba se presentan en la Figura 8 que muestra la concentración plasmática de esketamina a lo largo del tiempo tras la administración de varias dosis únicas de la composición de polvo seco del Ejemplo 2 en una secuencia de 3 administraciones de dosis únicas durante 30 minutos. La Figura 8 también muestra (el área entre dos líneas negras en negrita) una simulación de la concentración plasmática de esketamina después de una infusión i.v. de 0.2 mg/kg durante 40 minutos.

Tal como se puede observar en la Figura 8, la secuencia de administración de 3 dosis únicas que consistieron en 3 o 4 soplos permitió obtener un perfil de concentración plasmática que imita bastante bien la infusión intravenosa de esketamina en el nivel que corresponde a un efecto antidepresivo.

En la Parte C del estudio, la composición del Ejemplo 2 se administró a 33 voluntarios sanos divididos en 4 cohortes en un ciclo que consistió en 4 secuencias de administración, cada una de ellas llevada a cabo en un solo día, separadas con intervalos de 3 a 4 días. Las secuencias se administraron el Día 1, el Día 4, el Día 8 y el Día 11. Cada secuencia de administración consistió en cuatro dosis únicas diferentes para cada cohorte respectiva (1, 2, 3 o 4 soplos) un día en la secuencia de administración que consistió en tres administraciones de dosis única (evento de inhalación) en el período de 30 minutos, tal como en la Parte B. Entre los eventos de inhalación había períodos de descanso de 15 minutos, es decir, la primera dosis única se administró a los 0 minutos, la segunda dosis única se administró a los 15 minutos y la tercera dosis única se administró a los 30 minutos.

La recogida de muestras de sangre para la determinación de la concentración de esketamina y metabolito esnorketamina y para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se llevó a cabo durante las 24 horas siguientes al inicio de la prueba en el día de la administración.

Los resultados de la parte C del estudio se presentan en las Figuras 9A a 9D que muestran la concentración plasmática de esketamina a lo largo del tiempo en un ciclo de tratamiento, es decir, en el Día 1, el Día 4, el Día 8 y el Día 11.

Tanto en la Parte A como en la Parte B del estudio, los efectos adversos fueron monitorizados y evaluados por un psiquiatra. El resumen de los efectos adversos se presenta en la Figura 10 (Parte A) y en la Figura 11 (Parte B). Tal como se puede apreciar, no se observaron efectos graves, siendo todos los efectos adversos evaluados como leves, ocasionalmente moderados. Los efectos psicomiméticos fueron transitorios, durando hasta 30 minutos después de la administración. No se produjeron interrupciones debido a los efectos adversos o a la toxicidad. En la Parte C del estudio, los efectos adversos fueron monitorizados y evaluados por un psiquiatra después de cada secuencia de administración, es decir, en el Día 1, el Día 4, el Día 8 y el Día 11. El resumen de los efectos adversos de la Parte C se presenta en las Figuras 12A a 12D para el Día 1, el Día 4, el Día 8 y el Día 11, respectivamente. Al igual que en las Partes A y B, todos los efectos adversos fueron evaluados como leves, ocasionalmente moderados. Los efectos psicomiméticos fueron transitorios, durando hasta 30 minutos después de la administración. No se produjeron interrupciones debido a los efectos adversos o a la toxicidad. Sorprendentemente, no se observó ningún agravamiento de los efectos adversos durante un ciclo de tratamiento. Por el contrario, se observó una reducción de los efectos adversos en cada uno de los días de tratamiento posteriores en un ciclo.

Lo anterior demuestra que la administración pulmonar de esketamina, es decir, directamente en los pulmones, es una forma prometedora de tratar la depresión, en particular el trastorno depresivo mayor, el trastorno bipolar o la TRD, mediante una cómoda autoadministración por parte de un paciente. El perfil de concentración plasmática es bastante suave, congruente con un perfil objetivo y seguro para la administración crónica.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica inhalable que comprende ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento de la depresión, administrando la composición a los pulmones por vía pulmonar, en donde dicho tratamiento se realiza en un régimen de dosificación que comprende un ciclo de múltiples secuencias de administración por inhalación, dicho ciclo dura de 10 días a 30 días, en donde cada una de las múltiples secuencias de administración se realiza en un solo día, con intervalos de 2 a 4 días entre las secuencias, y cada una de dichas secuencias consiste en múltiples inhalaciones de dosis única separadas por un período de descanso que dura por lo menos 5 minutos, y en donde la composición es una composición de polvo seco inhalable y en donde la composición comprende de 2 mg a 100 mg de ketamina micronizada calculada como una base libre por dosis unitaria nominal, y en donde y en donde la composición proporciona una dosis emitida de por lo menos 1.0 mg de ketamina calculada como una base libre, que corresponde a 1.2 mg de hidrocloreto de ketamina.
- 15 2. La composición para el uso según la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es hidrocloreto.
- 20 3. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la ketamina es hidrocloreto de esketamina.
- 25 4. La composición para el uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende de 2 mg a 40 mg, preferiblemente de 2 a 20 mg, de esketamina micronizada calculada como una base libre por dosis unitaria nominal.
- 30 5. La composición para el uso según la reivindicación 4, en donde la formulación de la composición comprende 4 mg de esketamina micronizada calculada como una base libre por dosis unitaria nominal,
- 35 6. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición de polvo seco inhalable comprende uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en un agente de carga hidrocarbonado en una cantidad de 30 a 95% en peso y un agente estabilizador en una cantidad de 0.2 a 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 40 7. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición de polvo seco comprende ketamina que tiene un diámetro medio de partícula d_{50} de 1 a 10 μm , d_{10} de 0.2 a 5 μm y d_{90} de 3 a 35 μm , según lo medido mediante una técnica de difracción láser.
- 45 8. La composición para el uso según la reivindicación 1, en donde la fracción de la dosis emitida adaptada para ser administrable a los pulmones es de por lo menos 40%.
- 50 9. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición está incorporada en un blíster con una pluralidad de dosis unitarias nominales individuales dosificadas previamente y selladas individualmente.
10. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición está incorporada en una cápsula con una dosis unitaria nominal única.
11. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición para administrar por vía pulmonar está comprendida en un depósito de polvo multidosis.
12. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicho ciclo dura de 12 a 14 días y comprende 4 secuencias de administración separadas por intervalos de 3 a 4 días.

DIBUJOS

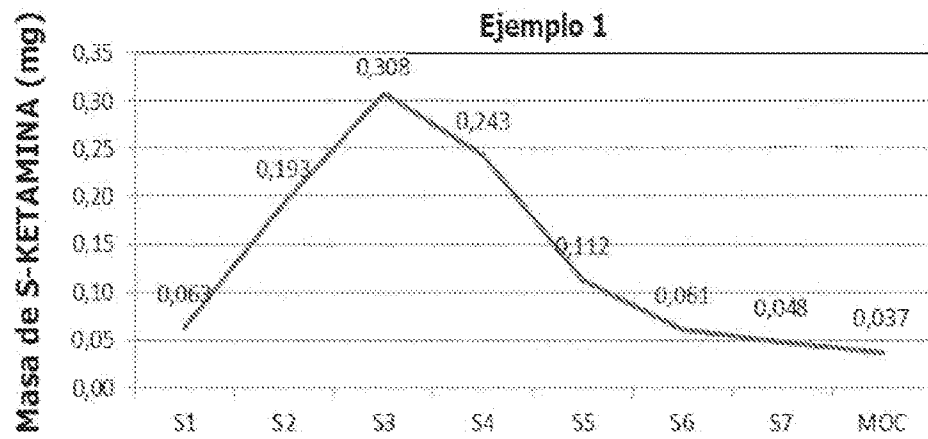
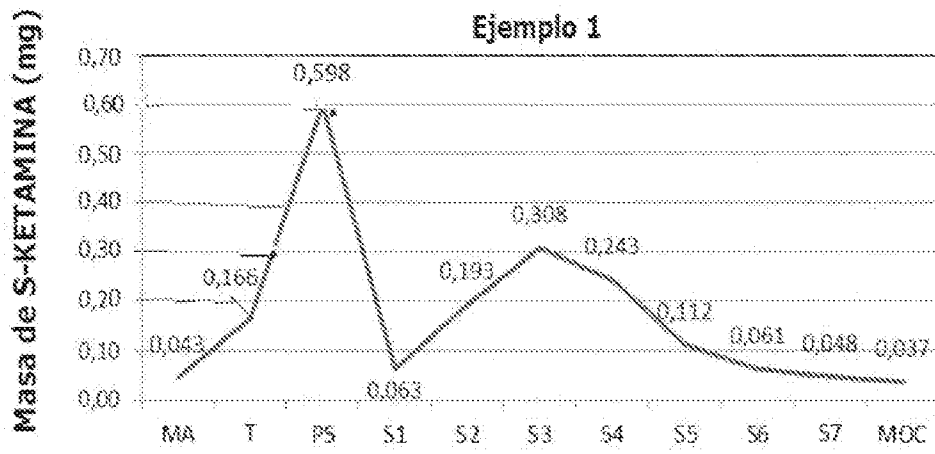


FIG.1

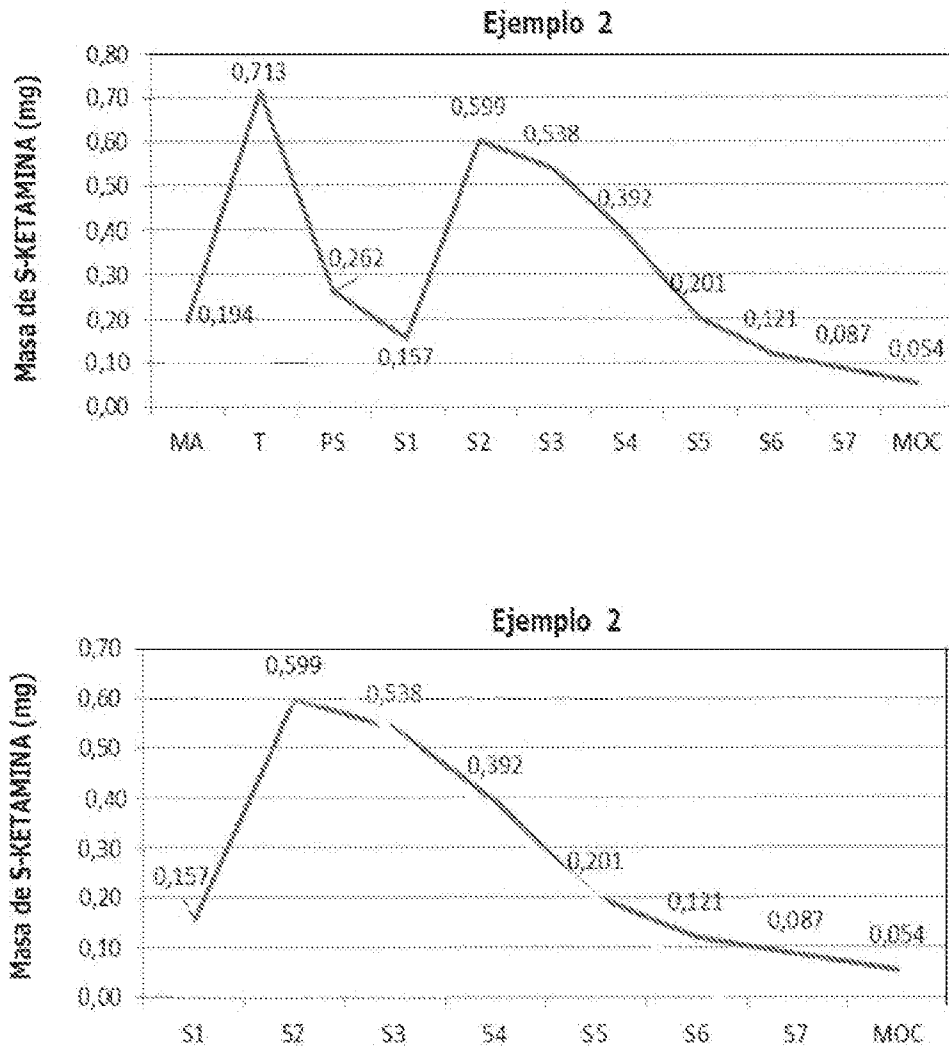


FIG. 2

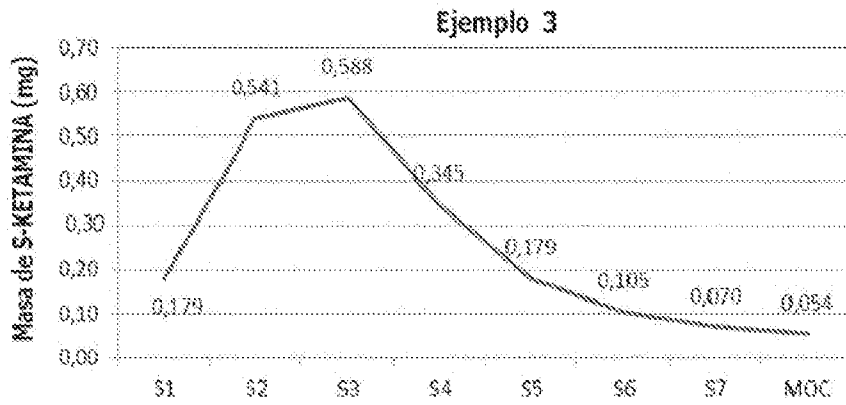
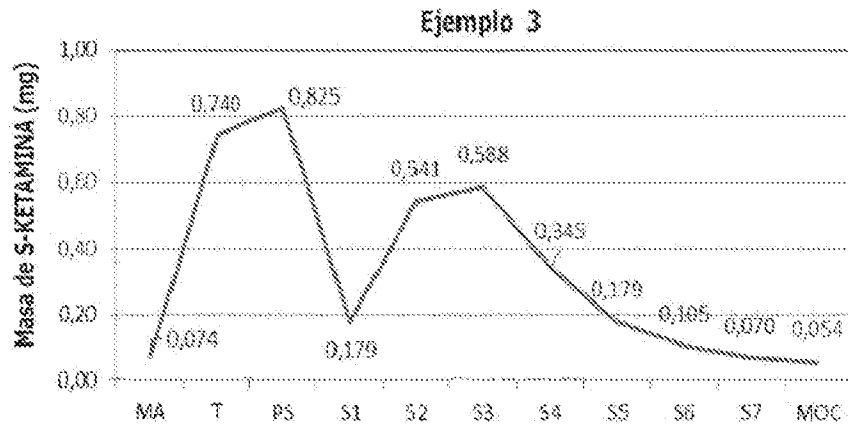


FIG. 3

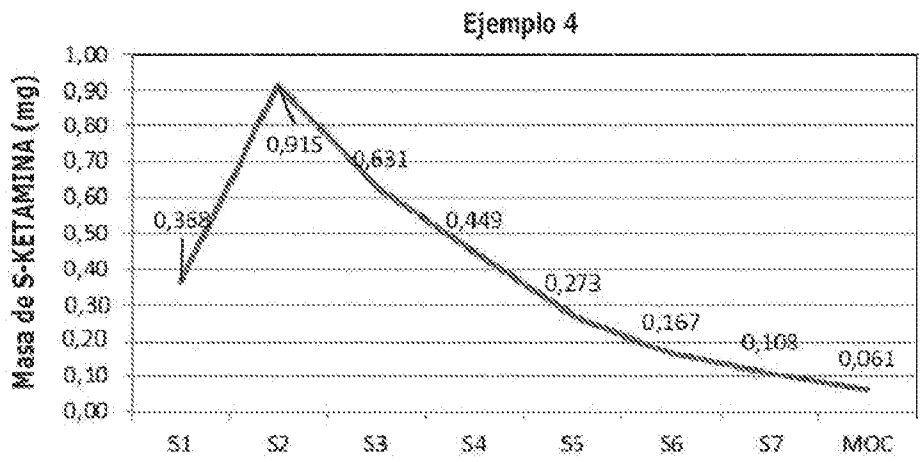
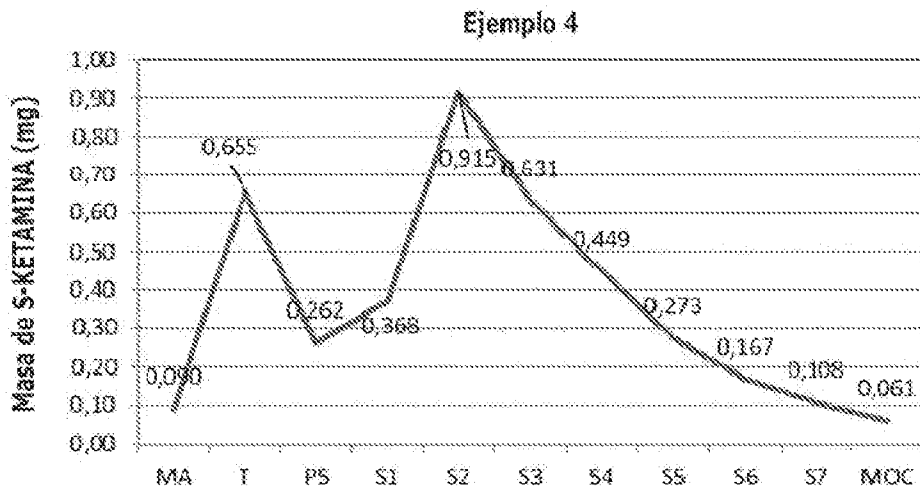


FIG. 4

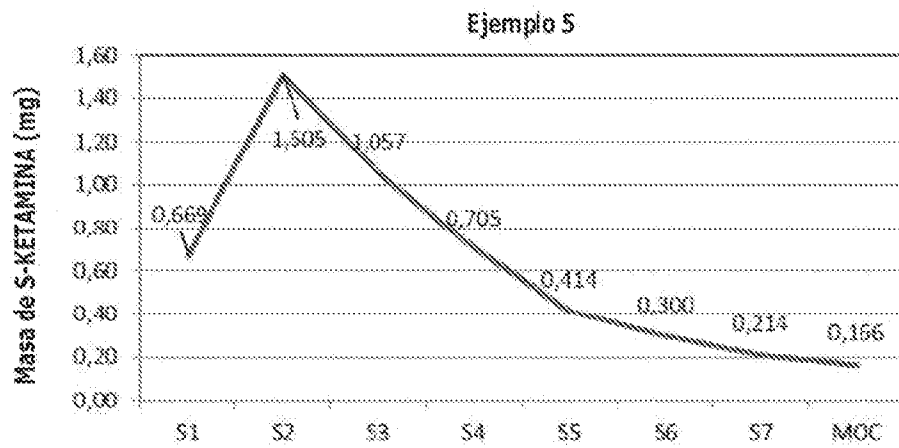
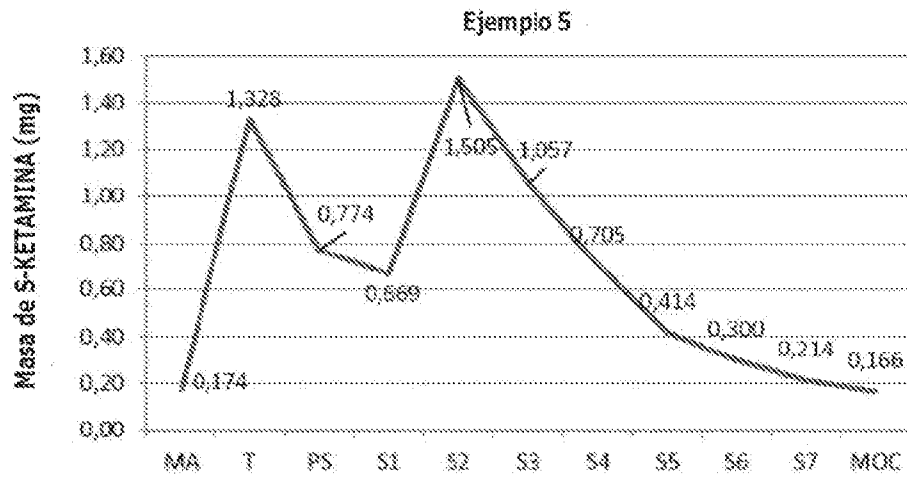


FIG. 5

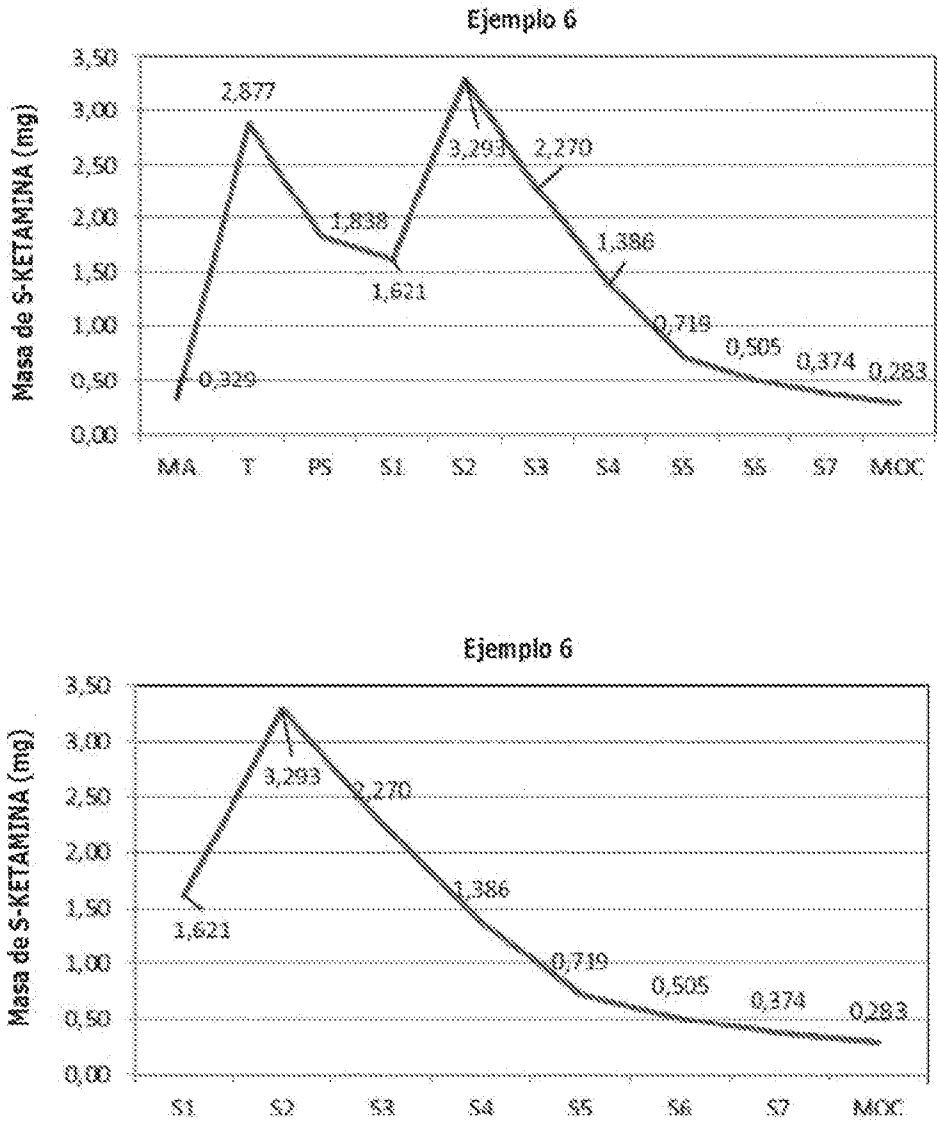


FIG. 6

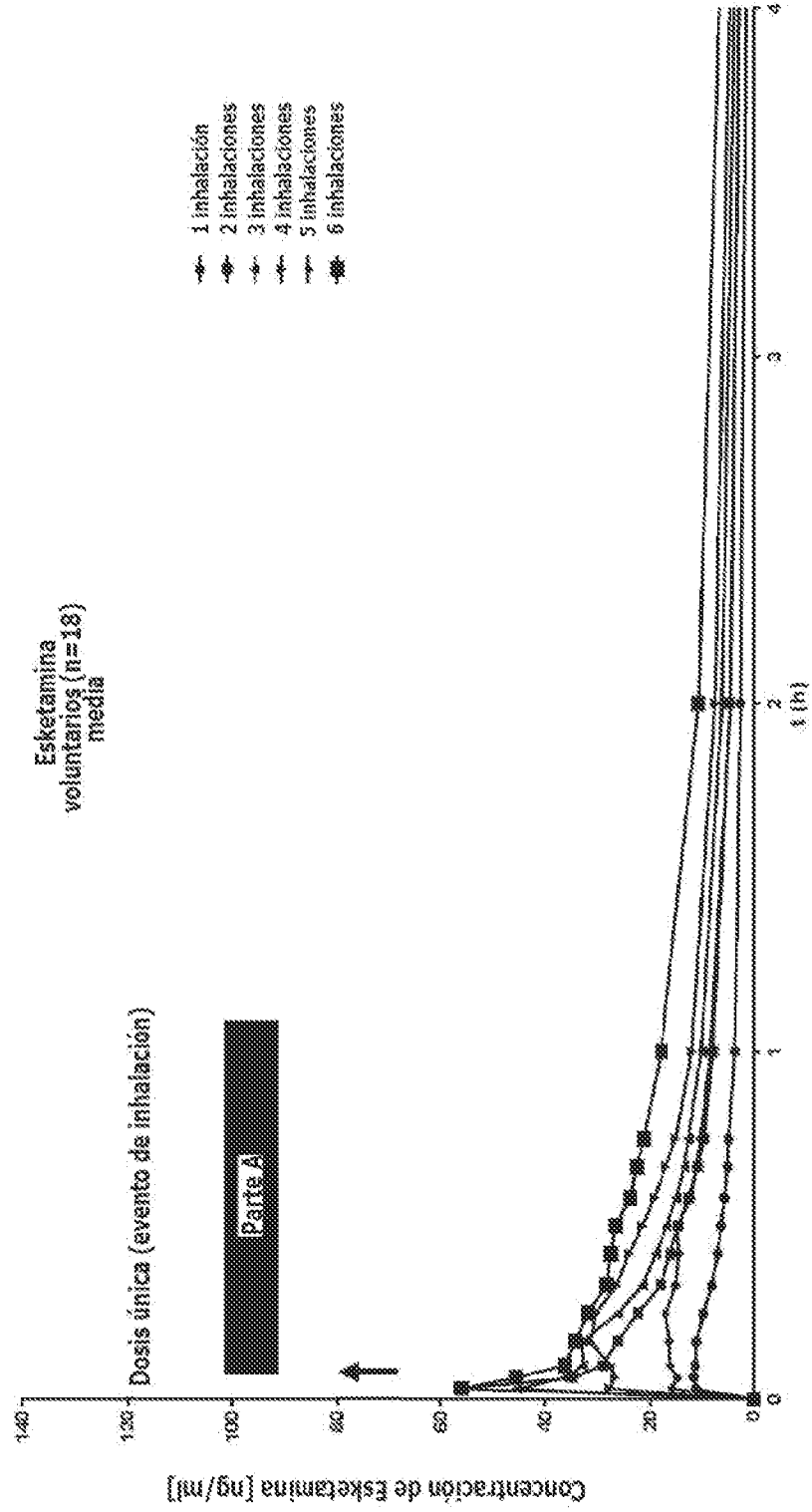


FIG. 7

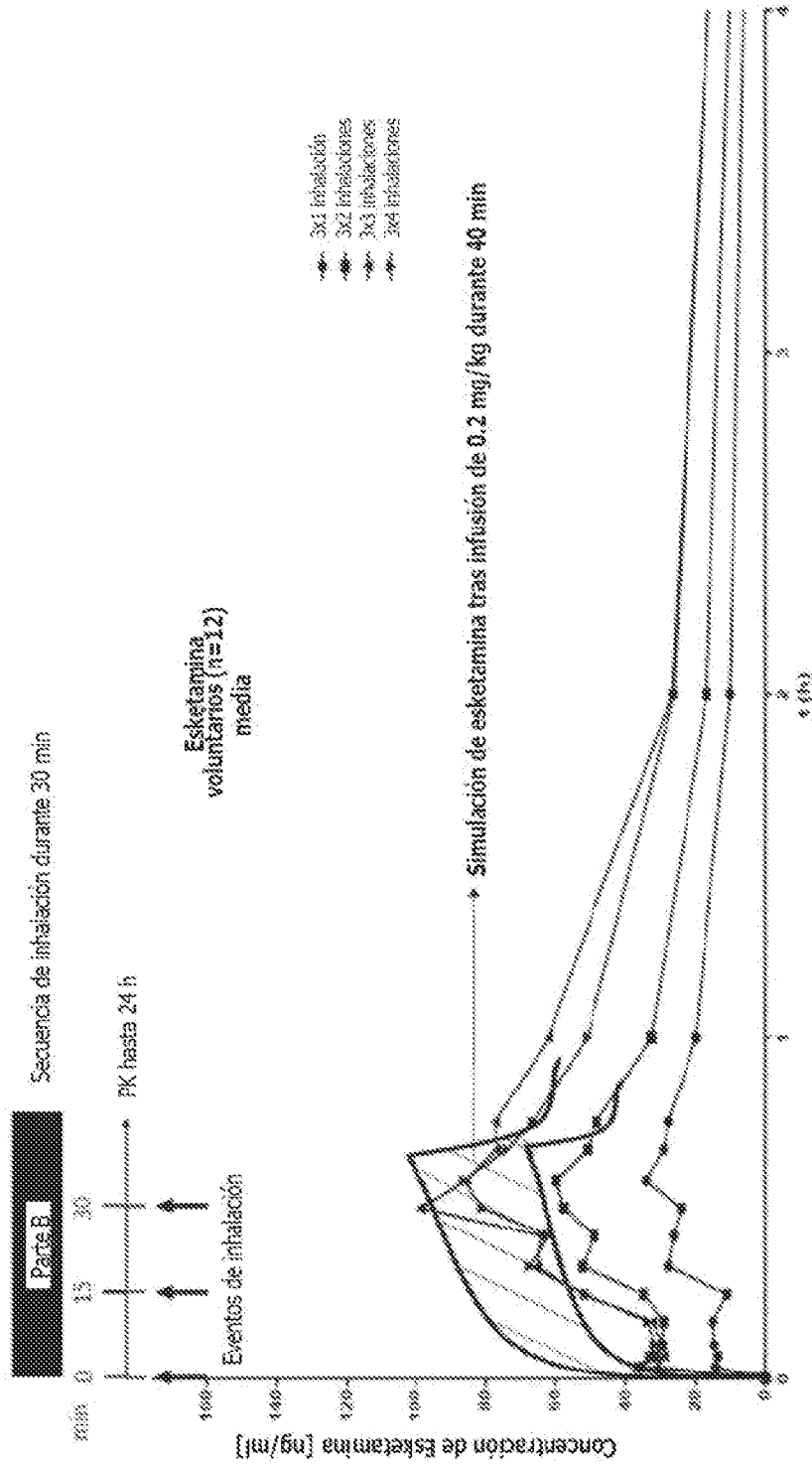


FIG. 8

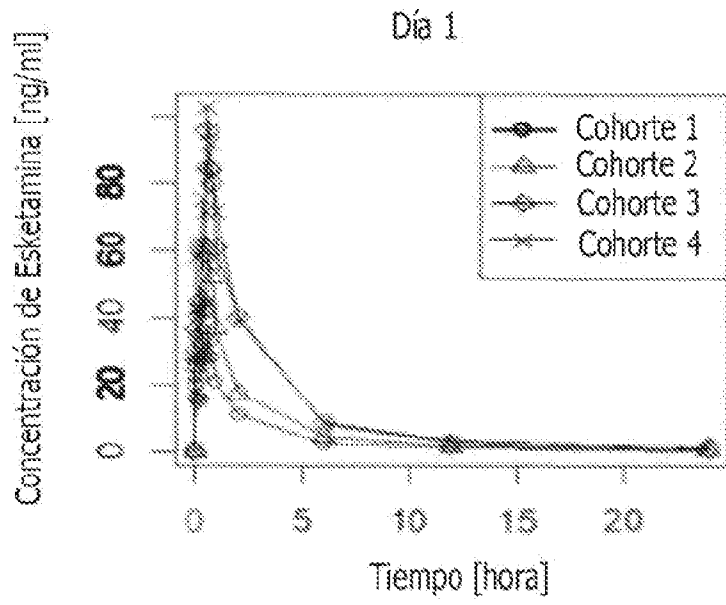


FIG. 9A

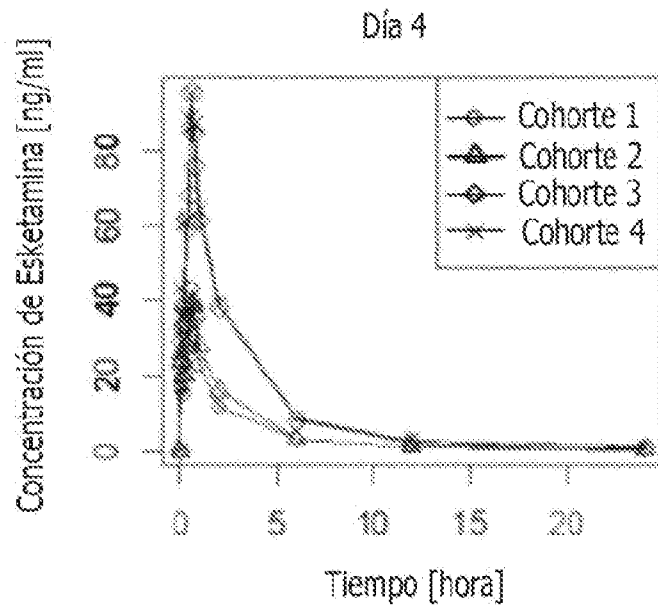


FIG. 9B

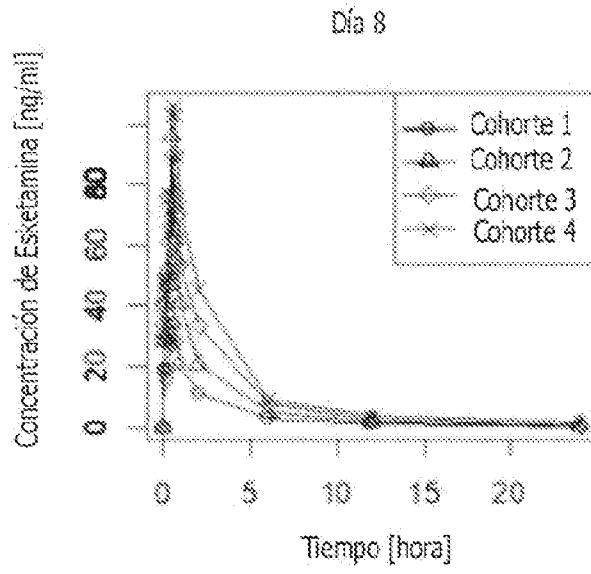


FIG. 9C

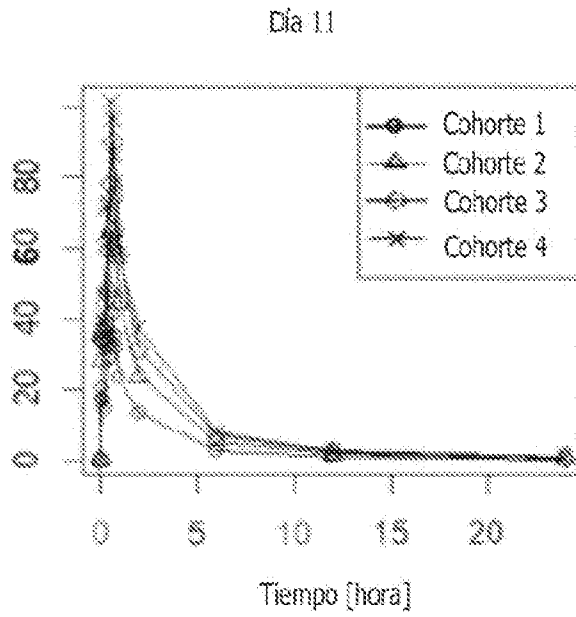


FIG. 9D

PARTE A (n=18)

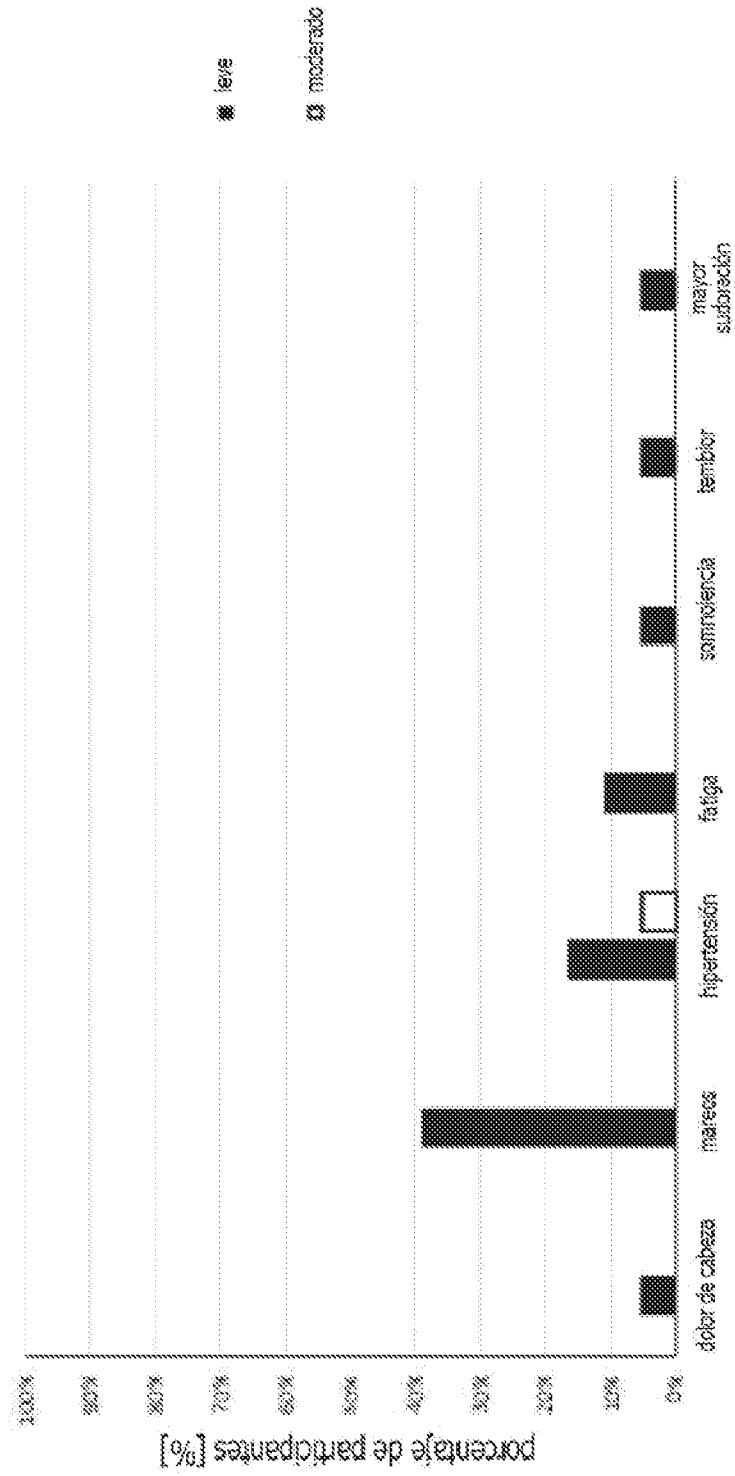


FIG. 10

PARTE B (n=12)

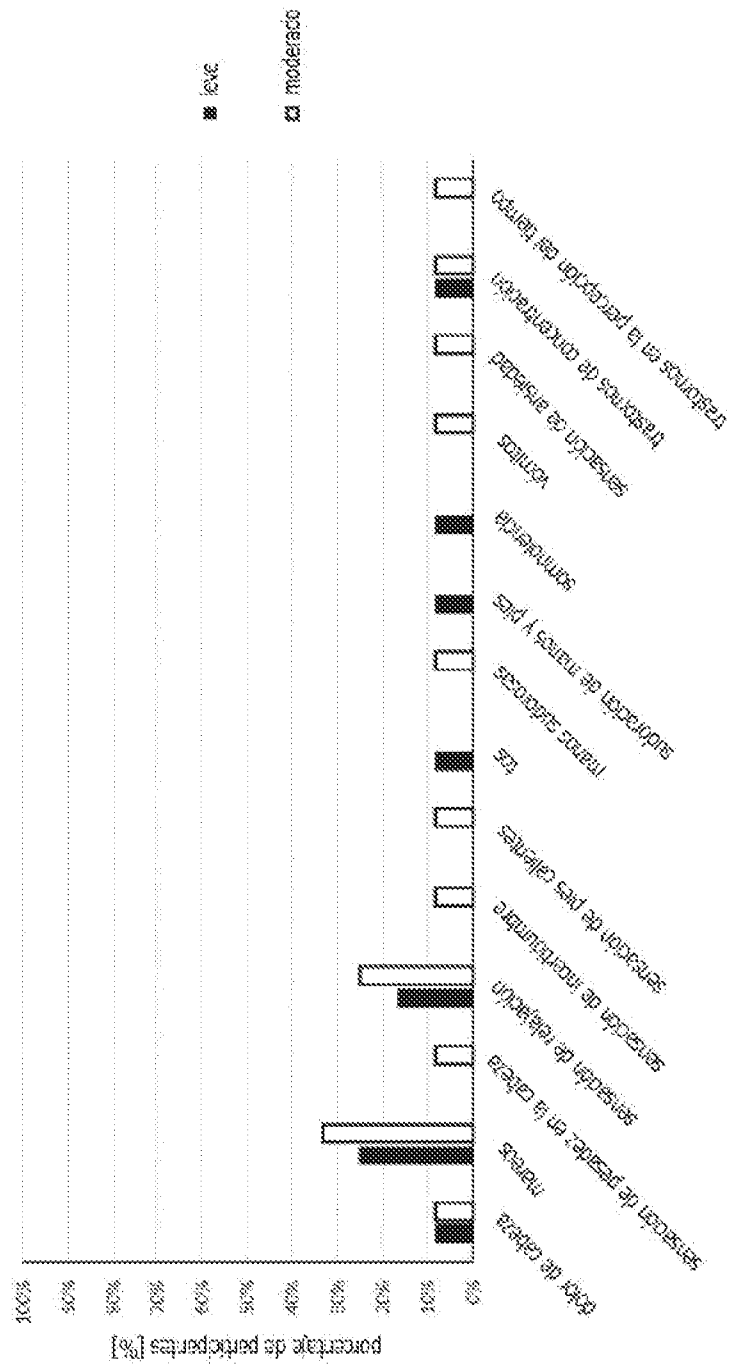


FIG. 11

PARTE C Día 1 (n=33)

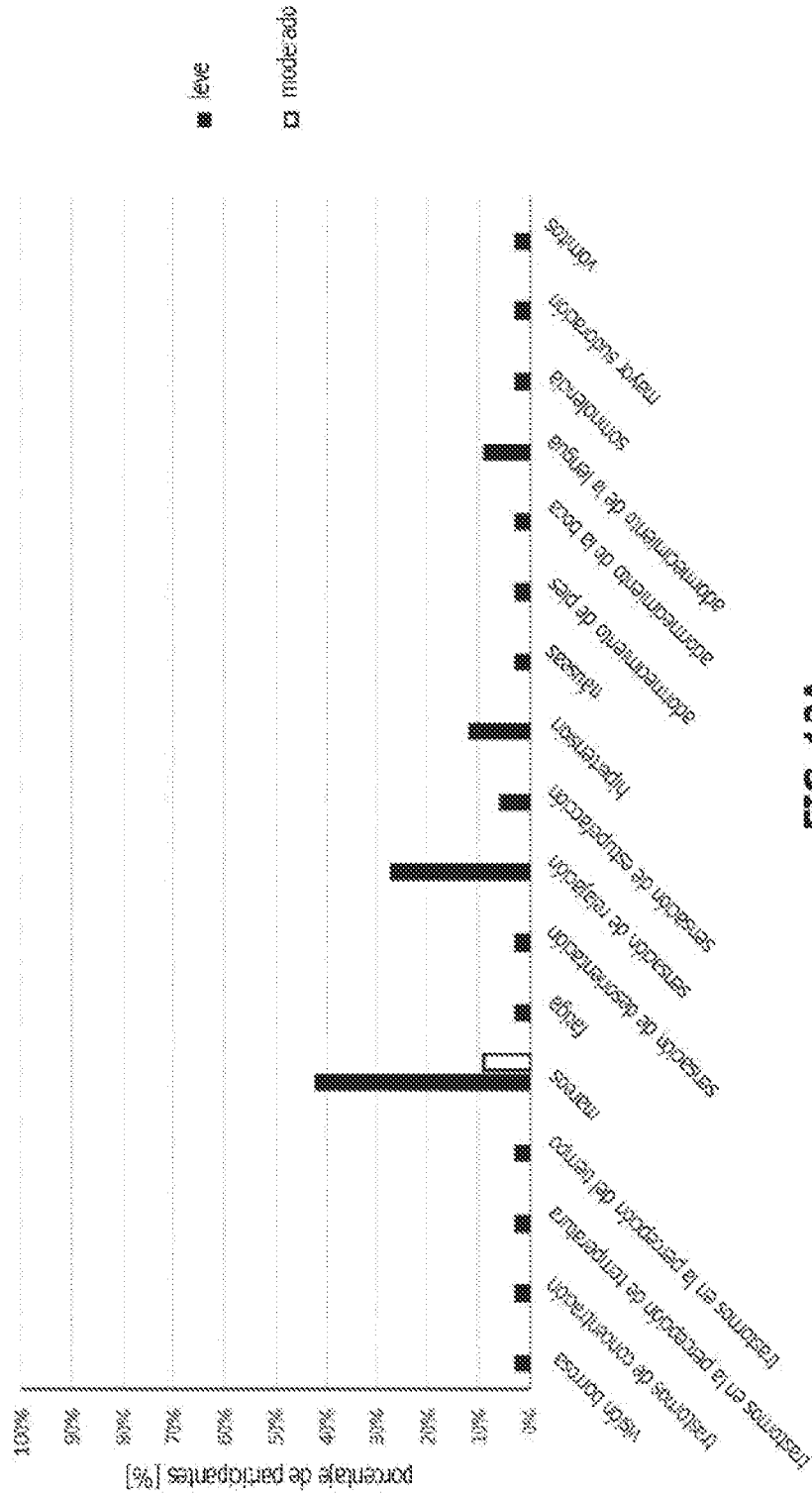


FIG. 12A

PARTE C Día 4 (n=33)

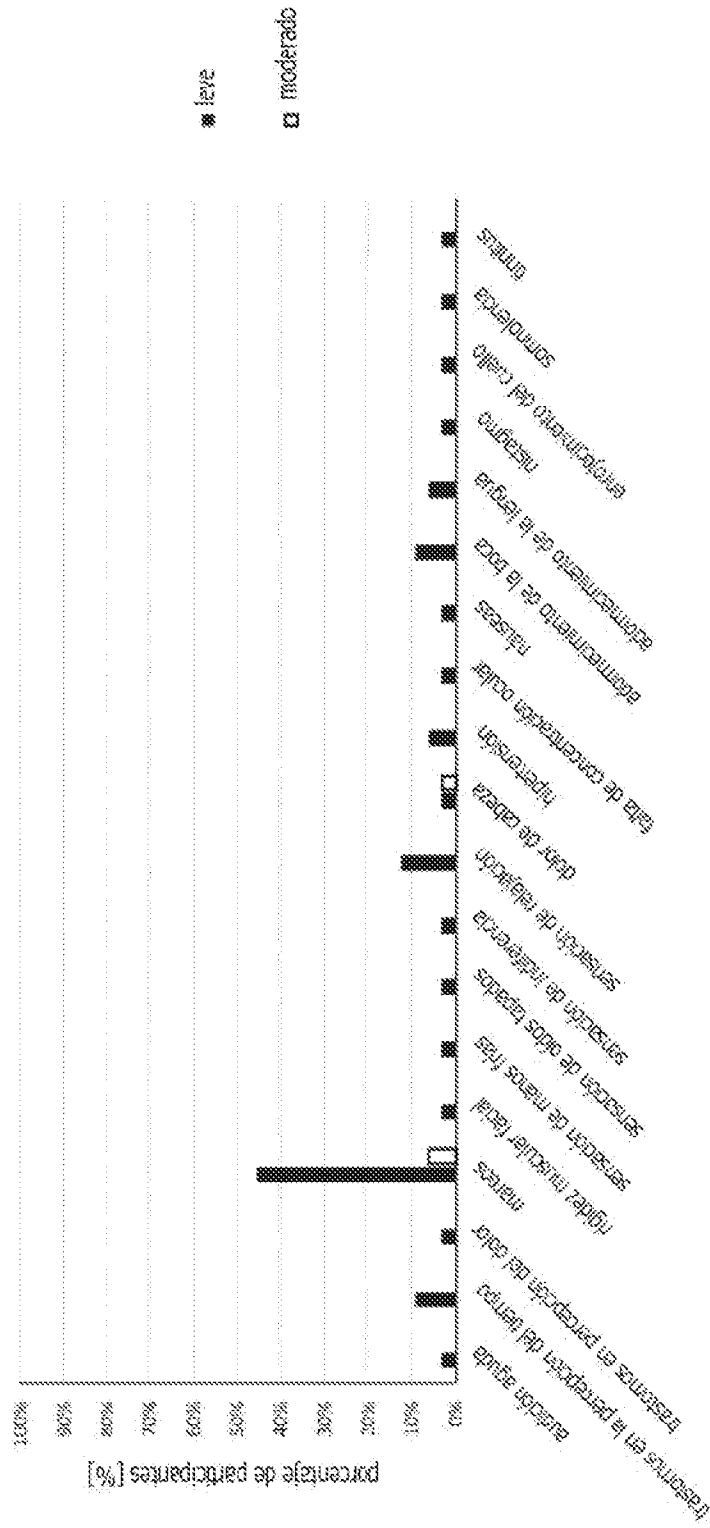


FIG. 12B

PARTE C Día 11 (n=31)

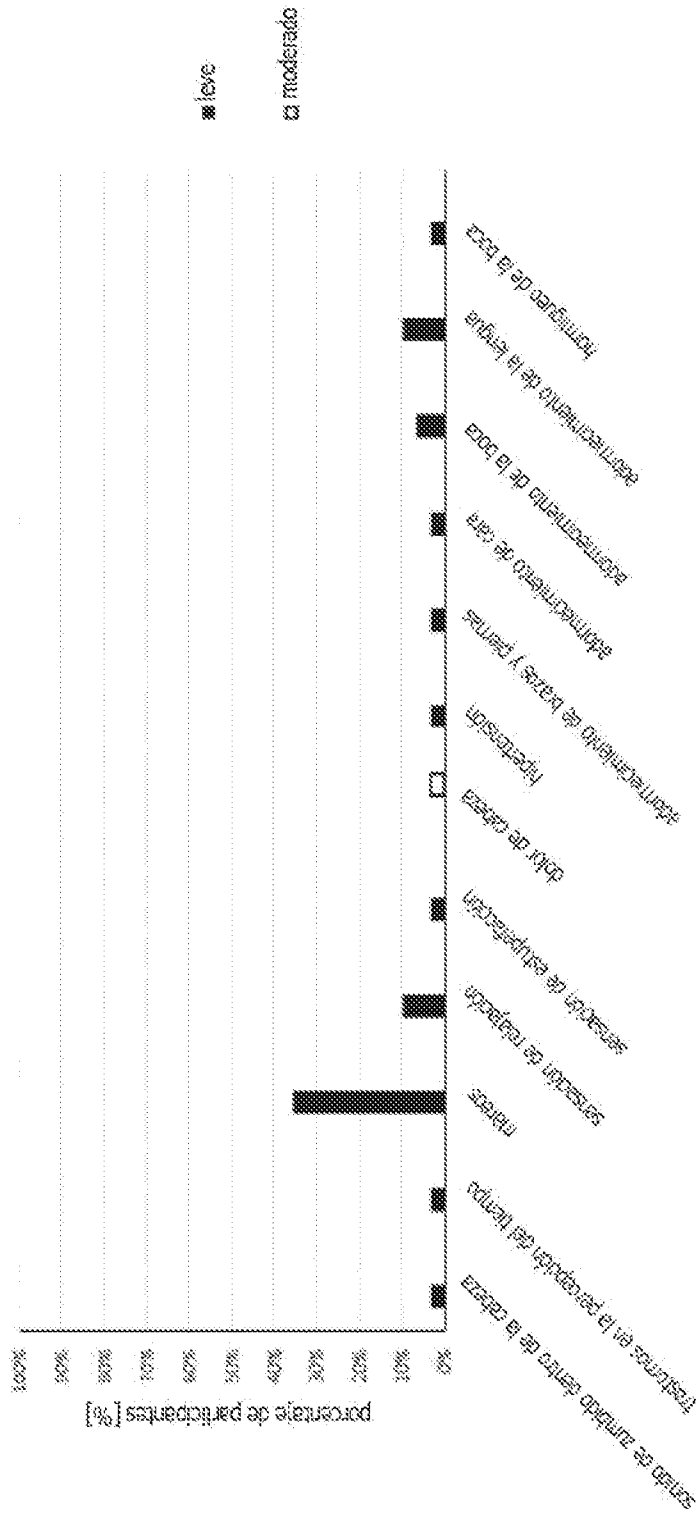


FIG. 12D