



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020013282-9 A2



(22) Data do Depósito: 28/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 01/12/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE CETAMINA EM PÓ SECO PARA USO NO TRATAMENTO DE DEPRESSÃO POR ADMINISTRAÇÃO PULMONAR

(51) Int. Cl.: A61K 9/14; A61K 31/135; A61P 25/24.

(30) Prioridade Unionista: 29/12/2017 EP 17461651.6.

(71) Depositante(es): CELON PHARMA S.A..

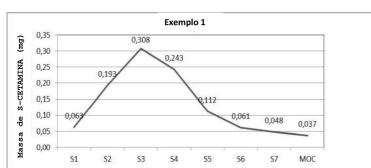
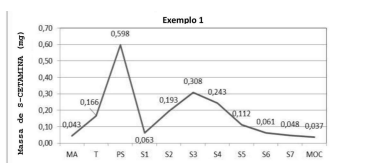
(72) Inventor(es): MACIEJ WIECZOREK; EWA TRATKIEWICZ; PRZEMYSŁAW PERKO.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018076394 de 28/09/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/129397 de 04/07/2019

(85) Data da Fase Nacional: 29/06/2020

(57) Resumo: Composição farmacêutica inalável em pó seco compreendendo cetamina ou seu sal farmacêuticamente aceitável para uso em um método de tratamento da depressão por administração via pulmonar. A composição é especialmente útil para tratamento de depressão resistente ao tratamento ou depressão refratária ao tratamento.



"COMPOSIÇÃO DE CETAMINA EM PÓ SECO PARA USO NO TRATAMENTO DE DEPRESSÃO POR ADMINISTRAÇÃO PULMONAR"

CAMPO TÉCNICO

[0001] A presente invenção refere-se a uma composição compreendendo cetamina, em particular formulação em pó seco para uso em um método de tratamento da depressão por administração pulmonar.

TÉCNICA ANTERIOR

[0002] A depressão, especialmente o transtorno depressivo maior, o transtorno bipolar e a depressão resistente ao tratamento (TRD) é um problema sério em uma sociedade moderna. Muitas opções de tratamento foram desenvolvidas para o tratamento da depressão, incluindo monoterapia ou terapia combinada, em um regime de administração oral conveniente para os pacientes. No entanto, existe uma porcentagem relativamente alta de pacientes refratários ao tratamento, parcialmente ou totalmente resistentes ao tratamento com antidepressivos existentes. Na prática, atualmente a única escolha real em casos tão graves pode ser o choque elétrico.

[0003] A cetamina é um anestésico e analgésico conhecido, usado para anestesia e no tratamento da dor crônica. A cetamina é um composto quirais e pode existir como racemato e como enantiômero S (conhecido como escetamina) ou enantiômero R (conhecido como arcetamina). A cetamina pode formar sais farmacologicamente aceitáveis e, em aplicações farmacêuticas, é geralmente usada como sal cloridrato preferido. A rotação óptica de um enantiômero varia entre cetamina e seus sais. Por exemplo, enquanto a

base livre de escetamina é S-(+) rotatório extra, o cloridrato de escetamina é levorotatório S-(-)

[0004] Desde que cerca de uma década de atividade antidepressiva da cetamina e seu isômero S (escetamina) é explorada, especialmente no tratamento de depressão resistente ao tratamento ou refratária ao tratamento (G. Serafini e outros, *The Role of Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review.*, *Current Neuropharmacology*, 2014, 12, 444-461). Depressão resistente ao tratamento é um termo usado na psiquiatria clínica para descrever casos de transtorno depressivo maior que não respondem adequadamente a cursos apropriados de pelo menos dois antidepressivos em uma dose adequada por um tempo adequado.

[0005] Os dados coletados até agora mostram propriedades excepcionais de cetamina e escetamina. O efeito é muito rápido (após 2-3 horas da administração) e relativamente duradouro - alguns dias após a dose única de um medicamento. A rapidez do efeito clínico é surpreendentemente alta e inesperada, uma vez que o efeito dos antidepressivos presentes no mercado aparece após, pelo menos, duas semanas, até três a quatro semanas de administração diária. Portanto, a cetamina ou a escetamina podem ser usadas como uma droga de primeira escolha em pacientes com depressão maior com risco aumentado de suicídio que são resistentes aos antidepressivos orais existentes. A escala do efeito também é muito alta; cerca de 2/3 dos pacientes com depressão resistente ao tratamento respondem ao tratamento com cetamina.

[0006] O conhecimento da farmacologia da cetamina ainda é baixo. Como anestésico dissociativo, o medicamento pode exercer efeitos dissociativos e psicomiméticos (DP). Os dados disponíveis mostram que esses efeitos estão correlacionados com a concentração sistêmica da droga. Efeitos dissociativos e psicomiméticos estão entre os efeitos colaterais mais frequentemente observados e diminuem significativamente o conforto dos pacientes. No entanto, ainda existem grupos de pacientes que respondem ao tratamento com cetamina sem apresentar efeitos de DP. Portanto, ainda existe uma janela terapêutica, embora estreita, para o uso eficaz e seguro da cetamina no tratamento da depressão sem DP.

[0007] A cetamina sofre um extenso efeito metabólico de primeira passagem no fígado. Principalmente, a norcetamina é produzida como metabolito inicial. A norcetamina é então metabolizada para metabólitos adicionais. O conhecimento sobre a norcetamina e outros metabólitos ainda não está completo. No nível de ação do receptor NMDA, a norcetamina é muitas vezes menos ativa que a cetamina. Outros metabólitos também são principalmente menos ativos que a cetamina. Além disso, pouco se sabe sobre a toxicidade da norcetamina e outros metabólitos. Isso, em combinação com altas variações individuais de suas concentrações dependentes do status das enzimas hepáticas, geralmente os torna compostos indesejados. Há também relatos de correlação de alguns metabólitos hidroxilados da cetamina com sintomas psicóticos e dissociativos.

[0008] Em estudos anteriores, a cetamina e escetamina foram administradas no tratamento da depressão

por via intravenosa ou intranasal. As tentativas de administração oral foram geralmente malsucedidas ou os efeitos foram observados somente após várias semanas de administração.

[0009] A literatura descreve muitos exemplos de farmacocinética da cetamina, dependendo da via de administração.

[00010] A via de administração com o nível mínimo atualmente esperado de metabólitos é intravenosa. Após a infusão intravenosa de cetamina racêmica a 0,5 mg/kg por 40 minutos, o medicamento progenitor mantém sua concentração sistêmica em torno de 200 ng/mL por cerca de 40 minutos, depois a concentração cai rapidamente com um período de menos de 2 horas. Simultaneamente, a norcetamina atinge sua concentração máxima no nível de 10 a 20% da concentração de cetamina. A porcentagem de norcetamina na área sob a curva (AUC) para cetamina é de cerca de 20-40%.

[00011] A administração oral é a via de administração, após a qual é esperada uma concentração máxima de metabólitos. No entanto, após administração oral, o medicamento sofre rapidamente metabolismo com norcetamina. O nível de norcetamina é igual a 500-1.000% do nível de cetamina. A área sob curva (AUC) da norcetamina é ainda maior, superior a 1.000%. A biodisponibilidade da cetamina administrada por via oral é muito baixa (cerca de 16 a 20%); embora a administração intravenosa resulte em aumento acentuado da biodisponibilidade da cetamina, ela também apresenta muitas desvantagens (por exemplo, longo tempo de infusão, desconforto do paciente, necessidade de vigilância).

[00012] O documento US2007/0287753A1 revela o uso de cetamina no tratamento de depressão resistente ao tratamento ou refratária. A única formulação testada é a infusão intravenosa, e a administração transdérmica também é contemplada. A administração intranasal é apenas geralmente descrita, incluindo a administração intranasal de uma formulação de aerossol em pó seco compreendendo pó finamente dividido de cetamina, um dispersante e um agente de volume. No entanto, com a administração intranasal de cetamina na área orofaríngea, quantidades significativas de cetamina serão engolidas por um paciente por via oral e podem sofrer metabolismo sistêmico com norcetamina, causando efeitos colaterais indesejados.

[00013] O documento DE102007009888 revela o uso de S-cetamina no tratamento da depressão, na dosagem de 0,3 a 1,0 mg/kg. Embora todas as vias de administração possíveis sejam geralmente mencionadas, a única formulação testada é a infusão intravenosa, mencionada como a preferida.

[00014] O documento WO2013/138322 revela o uso de escetamina no tratamento de depressão refratária ou resistente ao tratamento. O teste de eficácia da escetamina foi descrito no exemplo profético com infusão intravenosa de escetamina.

[00015] Os documentos WO2014/143646 e WO2014/152196 revelam a composição farmacêutica de escetamina na forma da formulação aquosa de cloridrato de escetamina, preferencialmente para administração nasal, para uso no tratamento de depressão refratária ao tratamento ou resistente ao tratamento.

[00016] As formas orais mucoadesivas da escetamina e a farmacocinética da escetamina após administração oral, intranasal e intravenosa são descritas no documento WO2014/020155.

[00017] K. Jonkman e outros, *Anesthesiology* 127 (4), 675-683, 10, 2017, estudaram em voluntários saudáveis a segurança e a viabilidade da administração de cetamina por inalação de solução salina nebulizada de cloridrato de escetamina como uma nova via de administração de cetamina. Verificou-se que a biodisponibilidade da cetamina inalada foi reduzida devido ao comprometimento independente da dose e dependente da dose da captação pulmonar. Isso estava relacionado à alta viscosidade da escetamina; a viscosidade da escetamina é três a quatro vezes maior que a da água. Por esse motivo, a administração por nebulização será imprecisa e não confiável.

[00018] Singh e outros, *Biological Psychiatry* 80: 424-413, 2016, observaram um rápido início de efeitos antidepressivos robustos em pacientes com depressão resistente ao tratamento (TRD) após 40 minutos i.v. infusão de 0,20 mg/kg ou 0,40 mg/kg de escetamina. A dose mais baixa pode permitir uma melhor tolerabilidade, mantendo a eficácia.

[00019] O exemplo acima ilustra a necessidade médica absoluta e a importância do desenvolvimento de uma formulação de cetamina em altas doses, que é altamente eficaz e conveniente e fácil de administrar todos os dias pelo paciente, incluindo a autoadministração em regime ambulatorial para garantir alta conformidade do paciente. Tal formulação deve, antes de tudo, administrar uma dose

terapêutica de cetamina no sangue, deve ser caracterizada com alta eficácia, incluindo efeito terapêutico rápido e baixo risco de efeitos indesejados, como DP, devido a doses precisas. Essa formulação deve permitir apenas um nível mínimo de metabólitos sistêmicos de primeira passagem, como norcetamina e metabólitos hidroxilados, especialmente garantir a taxa de (es)cetamina aceitável para (es) norcetamina, ambos com o objetivo de evitar a redução do nível de cetamina realmente administrado e dos efeitos metabólitos indesejados.

[00020] O objetivo era atingir uma concentração plasmática de cetamina semelhante e, portanto, um efeito antidepressivo semelhante ao de Sing e outros, com infusão intravenosa de 0,20 mg/kg com duração de 40 minutos, usando a via de administração mais conveniente para um paciente e produzindo menos efeitos adversos.

[00021] Os problemas acima foram resolvidos pela presente invenção que fornece uma composição farmacêutica de cetamina em pó seco, em altas doses e estável, para uso em um método de tratamento da depressão por via de administração pulmonar de uma maneira confiável, reproduzível e conveniente.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[00022] A invenção fornece uma composição farmacêutica em pó seco compreendendo cetamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma como um medicamento para uso em um método de tratamento da depressão por administração pulmonar.

[00023] Em outro aspecto, a invenção fornece cetamina ou seu sal farmacêuticamente aceitável para uso em

um método de tratamento da depressão, em que a cetamina ou seu sal farmacologicamente aceitável é administrado por via pulmonar como uma formulação farmacêutica em pó seco.

[00024] Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de depressão em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que a cetamina ou seu sal farmacologicamente aceitável é administrado a um indivíduo por via pulmonar como uma formulação farmacêutica em pó seco.

[00025] A invenção será descrita em mais detalhes abaixo, com referência aos desenhos, em que:

[00026] A Figura 1 apresenta dados de deposição de NGI para a composição do Exemplo 1;

[00027] A Figura 2 apresenta dados de deposição de NGI para a composição do Exemplo 2;

[00028] A Figura 3 apresenta dados de deposição de NGI para a composição do Exemplo 3;

[00029] A Figura 4 apresenta dados de deposição de NGI para a composição do Exemplo 4;

[00030] A Figura 5 apresenta dados de deposição de NGI para a composição do Exemplo 5;

[00031] A Figura 6 apresenta dados de deposição de NGI para a composição do Exemplo 6;

[00032] A Figura 7 mostra a concentração plasmática de escetamina versus tempo após administração de várias doses únicas da composição de pó seco do Exemplo 2;

[00033] A Figura 8 mostra a concentração plasmática de escetamina versus tempo após administração de uma sequência de doses únicas da composição de pó seco do Exemplo 2; e

[00034] A Figura 9 apresenta distribuição de efeitos adversos após administração da composição de pó seco do Exemplo 2.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[00035] O objetivo da invenção é uma composição farmacêutica em pó seco compreendendo cetamina ou seu sal farmacêuticamente aceitável como medicamento para uso em um método de tratamento da depressão por administração pulmonar, isto é, administração pulmonar.

[00036] Outro objetivo da invenção é a cetamina ou seu sal farmacêuticamente aceitável para uso em um método de tratamento da depressão, em que a cetamina ou seu sal farmacêuticamente aceitável é administrado por via pulmonar como uma formulação farmacêutica em pó seco.

[00037] Outro objetivo da invenção é um método de tratamento da depressão em um indivíduo do mesmo, em que a cetamina ou seu sal farmacêuticamente aceitável é administrado a um indivíduo por via pulmonar como uma formulação farmacêutica em pó seco.

[00038] De preferência, no uso de acordo com a invenção, a escetamina, especialmente o cloridrato de escetamina, é autoadministrada por via pulmonar por um paciente por inalação de uma composição ou formulação de escetamina em pó seco em uma sequência de administrações consistindo em múltiplas doses únicas (eventos de inalação), tais como pelo menos 3 doses únicas, cada evento de inalação consistindo em múltiplas inalações, como 1, 2, 3 ou 4 inalações, preferencialmente em 3 ou 4 inalações, as referidas sequências sendo separadas umas das outras por um período de pausa sem inalação (período de descanso). De

preferência, tal como a sequência dura pelo menos 30 minutos, por exemplo, dura 30 minutos e inclui 3 sequências de administração e os períodos de intervalo são preferencialmente iguais, isto é, são 15 minutos de intervalo (descanso).

[00039] De preferência, no uso de acordo com a invenção, a escetamina, especialmente o cloridrato de escetamina, é autoadministrado por via pulmonar por um paciente por inalação de uma composição ou formulação de escetamina em pó seco, em uma sequência com duração de 30 minutos, consistindo em 3 doses únicas (eventos de inalação), cada evento de inalação consistindo em 3 ou 4 inalações, em que cada inalação corresponde à dose nominal de escetamina de 4 mg na composição ou formulação de pó seco. Essa composição ou formulação é descrita no Exemplo 2 abaixo. Entre cada evento de inalação (dose única) é fornecido um período de pausa sem inalação, de preferência há duas quebras iguais com duração de cerca de 15 minutos, ou seja, a primeira dose única é administrada no tempo 0, a segunda dose única é administrada após cerca de 15 minutos e a terceira dose única é administrada aos 30 minutos. Essa sequência permite obter o perfil de concentração plasmática que fornece infusão da concentração plasmática no nível que possui efeito antidepressivo, como é conhecido nos testes da técnica anterior de infusões intravenosas.

[00040] De acordo com a invenção, o termo "cetamina" abrange a cetamina racêmica e seus enantiômeros escetamina e arcetamina, como base livre e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

[00041] Em uma forma de realização preferida, a cetamina é a escetamina.

[00042] Em outra modalidade, a cetamina é cetamina racêmica.

[00043] O sal de cetamina farmacologicamente aceitável preferido é o cloridrato.

[00044] Em uma forma de realização mais preferida, a composição da invenção compreende cloridrato de escetamina.

[00045] Em outra modalidade, a composição da invenção compreende cloridrato de cetamina racêmica.

[00046] De preferência, no uso de acordo com a invenção, a cetamina, especialmente a escetamina, como o cloridrato de escetamina, é autoadministrada aos pulmões por um paciente por inalação de uma composição ou formulação de cetamina em pó seco em uma sequência de administrações que consiste em doses únicas múltiplas (eventos de inalação), como pelo menos 3 doses únicas, cada dose única ou evento de inalação consistindo em vários inalações, tais como 1, 2, 3 ou 4 inalações, de preferência em 3 ou 4 inalações, as referidas sequências sendo separadas umas das outras por um período de pausa sem inalação (período de descanso). De preferência, tal como a sequência dura pelo menos 30 minutos, por exemplo, dura 30 minutos e inclui 3 sequências de administração e os períodos de intervalo são preferencialmente iguais, isto é, são 15 minutos de intervalo (descanso).

[00047] De preferência, no uso de acordo com a invenção, a escetamina, como o cloridrato de escetamina, é autoadministrada aos pulmões por um paciente por inalação

de uma composição ou formulação de escetamina em pó seco em uma sequência com duração de 30 minutos, consistindo em 3 doses únicas (eventos de inalação), cada evento de inalação consistindo em 3 ou 4 inalações, em que cada inalação corresponde à dose nominal de escetamina de 4 mg na composição ou formulação de pó seco. Essa composição ou formulação é descrita no Exemplo 2 abaixo. Entre cada evento de inalação (dose única) é fornecido um período de pausa sem inalação, de preferência há duas quebras iguais com duração de cerca de 15 minutos, ou seja, a primeira dose única é administrada no tempo 0, a segunda dose única é administrada após cerca de 15 minutos e a terceira dose única é administrada aos 30 minutos. Essa sequência permite obter o perfil de concentração plasmática que fornece infusão da concentração plasmática no nível que possui efeito antidepressivo, como é conhecido nos testes da técnica anterior de infusões intravenosas.

[00048] O termo "medicamento", conforme usado no presente documento, pode ser usado de forma intercambiável com o termo "medicamento". Deve ser entendido que "medicamento" e "produto medicinal" têm essencialmente o mesmo significado em termos da invenção.

[00049] O termo "depressão resistente ao tratamento ou refratária ao tratamento" (TRD) é bem conhecido na técnica e significa depressão em pacientes que não respondem a pelo menos duas tentativas anteriores de tratamento antidepressivo adequado usando terapias antidepressivas comumente conhecidas. O termo é geralmente descrito, por exemplo, no US 8.785.500 e US2015/0056308.

[00050] O termo "transtorno bipolar" é bem conhecido na arte e significa um transtorno que causa períodos de depressão e períodos de humor anormalmente elevados.

[00051] O termo "depressão maior" é bem conhecido na arte e significa um transtorno caracterizado por pelo menos duas semanas de mau humor que estão presentes na maioria das situações.

[00052] Em um aspecto, a composição da invenção compreende de 2 mg a 100 mg de cetamina, calculada como uma base livre por dose unitária nominal.

[00053] Em uma modalidade específica, a composição da invenção compreende de 2 mg a 60 mg de cetamina, especialmente 2 mg a 40 mg de cetamina, como de 3 mg a 15 mg de cetamina, calculada como base livre, por dose unitária nominal.

[00054] Em outra modalidade, a composição da invenção compreende ainda um ou mais aditivos selecionados do grupo que consiste em um agente de volume de carboidratos na quantidade de 30 a 95% em peso e um agente estabilizador na quantidade de 0,2 a 3% em peso, em relação ao peso total da composição.

[00055] A composição compreende cetamina, especialmente cloridrato de escetamina, com diâmetro de partícula médio de d_{50} de 1-10 μm , tal como, 1-8 μm , especialmente 3 μm , d_{10} de 0,2-5 μm e d_{90} de 3-35 μm .

[00056] O tamanho médio das partículas d_{50} é um parâmetro obtido pela técnica de difração a laser com dispersão a seco usando o difratômetro a laser Sympatec HELOS conectado ao alimentador ASPIROS. Para a medição, a

cetamina bruta, especialmente o cloridrato de escetamina, é disperso com pressão de 3,0 bar na quantidade total de 30 mg por amostra.

[00057] A composição é uma formulação em pó seco para administração utilizando inaladores de pó seco. Os inaladores de pó seco convencionais e típicos podem ser utilizados para esse fim.

[00058] O termo "pó seco" é conhecido por um especialista e deve ser entendido de uma maneira convencional na técnica como uma mistura sólida de partículas que é fluidizada quando o paciente inalar após a atuação do dispositivo inalador.

[00059] O termo "dose unitária nominal" de acordo com a invenção refere-se à dose de cetamina como presente (carregada) na composição destinada a uma única administração. A dose unitária nominal pode ser uma dose medida do pó seco, pronta para ser administrada pelo paciente, contida em uma única unidade, como uma cápsula ou compartimento único em um blister, ou uma dose a ser retirada para entrega no reservatório de pó seco multi-dose.

[00060] O termo "dose emitida" refere-se à proporção da dose unitária nominal que deixa/sai o dispositivo após a inalação por um paciente.

[00061] A composição farmacêutica em pó seco ou formulação para uso de acordo com a invenção pode compreender outros excipientes farmacêuticos, isto é, um ou mais aditivos selecionados do grupo que consiste em um agente de volume de carboidratos (um veículo) na quantidade de 30 a 95% em peso e um agente estabilizante na quantidade

de 0,2 - 3% em peso, em relação ao peso total da composição.

[00062] O agente de volume adequado de carboidratos (um veículo) pode ser lactose, D-manitol, glicose monoidratada, trealose, especialmente trealose diidratada, eritritol, dextrose, maltose, sorbitol ou xilitol. Um agente de volume especialmente conveniente é a lactose moída, tal como lactose monoidratada ou lactose anidra, especialmente lactose monoidratada, possuindo granulometria adequada. A granulometria adequada é definida como tendo d_{50} 30 - 200 μm (Sympatec HELOS) como a principal fração grossa (especialmente 80 μm). Exemplos de graus comerciais adequados de lactose monoidratada são Lactohale 200 (LH200), Lactohale 100 (LH100) e Lactohale 200LP. Vários tipos de inaladores podem exigir a seleção apropriada do grau de lactose mais adequado para o desempenho dos mesmos. Essa seleção está dentro das habilidades comuns de um versado na técnica.

[00063] A quantidade típica do agente de volume na composição da invenção é de 30 a 95% em peso, especialmente de 30 a 80% em peso, em relação ao peso total da composição.

[00064] Os excipientes/aditivos farmacêuticos incluem também um estabilizador (também chamado agente de controle de força - FCA), isto é, uma substância que reduz a adesão e a coesão. Estabilizadores adequados são, por exemplo, estearato de magnésio, lecitina e aminoácidos, como a leucina. O estabilizador especialmente preferido é o estearato de magnésio.

[00065] O estabilizador "perturba" as forças de ligação fracas entre as pequenas partículas e, assim, ajuda a manter as partículas separadas, reduz a autoadesão de pequenas partículas e também a adesão a outras partículas na formulação, se essas outras partículas estiverem presentes, reduz a adesão às superfícies interiores do inalador, além de melhorar as propriedades reológicas da fluidez do pó - pó.

[00066] A quantidade do estabilizador na composição da invenção é de 0,2 a 3% em peso, especialmente 0,8% em peso, em relação ao peso total da composição.

[00067] A composição ou formulação para uso de acordo com a invenção é preparada misturando em um misturador de alto cisalhamento um agente de volume/transportador de granulometria adequado com um estabilizador e, em seguida, adicionando cetamina, especialmente cloridrato de escetamina, de granulometria adequada e misturando novamente em um misturador de cisalhamento alto.

[00068] Alternativamente, a cetamina, especialmente o cloridrato de escetamina, de granulometria adequada é coprocessada (misturada) com um estabilizador em um misturador de alto cisalhamento e, em seguida, o agente/transportador de volume é adicionado e novamente misturado em um misturador de alto cisalhamento.

[00069] A composição é uma formulação em pó seco para administração utilizando inaladores de pó seco. Os inaladores de pó seco convencionais e típicos podem ser utilizados para esse fim.

[00070] A formulação pode ser administrada por três categorias de dispositivos: inalador de dose unitária, no qual cada dose, como em uma cápsula, é carregada no dispositivo antes do uso; um inalador de reservatório de doses múltiplas, no qual um suprimento a granel de pó seco com várias doses é pré-carregado no dispositivo; e um inalador de doses múltiplas, no qual uma pluralidade de doses únicas é vedada individualmente em compartimentos separados, como em uma cavidade de blister, e descarregada cada vez que o dispositivo é acionado. É preferido o inalador de doses múltiplas, em que uma pluralidade de doses únicas é vedada individualmente, como no blister, e descarregada cada vez que o dispositivo é acionado. Em uma forma de realização da utilização de acordo com a invenção como definido acima, o medicamento para administração pulmonar é um blister com várias doses unitárias nominais individuais pré-determinadas e vedadas individualmente. Um exemplo preferido desse inalador é o inalador do tipo Diskus. Em outra modalidade do uso de acordo com a invenção, como definido acima, o medicamento para administração pulmonar é uma cápsula com uma dose unitária nominal única.

[00071] Em outra forma de realização de uso de acordo com a invenção como definida acima, o medicamento para administração de uma dose única por via pulmonar é um reservatório de pó para doses múltiplas.

[00072] A composição para uso de acordo com a invenção fornece uma dose emitida de pelo menos 1,0 mg de cetamina calculada como uma base livre, correspondendo a 1,2 mg de cloridrato de cetamina. A composição para uso de

acordo com a invenção fornece a fração da dose liberada localmente diretamente aos pulmões que é de pelo menos 40%, como de 40 a 50%, especialmente de 40% a 60%, especialmente de até 85% da dose unitária emitida.

[00073] A dose emitida é a parte da dose unitária nominal emitida pelo dispositivo inalador e sai do dispositivo inalador como um aerossol e, portanto, está disponível para o paciente.

[00074] Somente parte da dose emitida atinge os pulmões e, portanto, circula o sangue de um paciente como a dose liberada nos pulmões (também chamada de Dose de Partículas Finas - FPD) ou fração liberada aos pulmões (também chamada Fração de Partículas Finas - FPF). Alguma parte atinge o trato gastrointestinal por via orofaríngea e oral, isto é, é engolida e é acessível para metabolismo indesejado da primeira parte. Surpreendentemente, verificou-se que, apesar dos problemas bem conhecidos com a formulação de pó seco por inalação de altas doses de uma substância ativa para administração pulmonar, pode-se obter a composição uniforme e estável de altas doses de cetamina, especialmente a composição de pó seco de cloridrato de escetamina, quando administrada por via pulmonar fornece nível terapêutico de cetamina no sangue circulante de um paciente, ou seja, pelo menos 50 a 100 ng/mL, como 70 a 100 ng/mL, como 70 a 100 ng/mL, como 70-80 ng/mL, como cerca de 100 ng/mL. O nível terapêutico de cetamina refere-se ao nível no sangue que é eficaz no tratamento da depressão, especialmente os principais transtornos depressivos, como depressão resistente ao tratamento ou refratária ao tratamento, e pode ser dependente do indivíduo, sexo,

idade, gravidade da doença, o tipo do inalador e pode variar dependendo se a cetamina for cetamina racêmica ou cetamina enantiomérica.

[00075] A fração da dose emitida liberada aos pulmões é surpreendentemente alta, em contraste com as composições de inalação típicas em que o padrão é que apenas 15 a 20% da dose emitida sejam liberados aos pulmões.

[00076] A fração da dose emitida liberada diretamente nos pulmões (também chamada de Fração de Partículas Finas - FPF) pode ser determinada usando métodos e ensaios convencionais e bem conhecidos. Tais métodos e ensaios incluem qualquer um dos descritos na European Pharmacopeia 9.0, Chapter 2.9.18 Preparations for inhalation; Aerodynamic assessment of fine particles for determination of Fine Particle Dose. Em particular, the Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI) (Ph. Eur. Apparatus E) pode ser usado para avaliar e controlar a distribuição aerodinâmica de tamanho de partícula (APSD). O aparelho NGI é como apresentado nas Figuras 2.9.18.-12 e 2.9.18.-13 na página 333 da European Pharmacopeia 9.0. A dose emitida e a dose e fração de partículas finas (FPF e FPD) são fortemente dependentes de dois fatores, isto é, da formulação e do dispositivo. Para o dispositivo, o fator mais discriminatório para a dose emitida é a resistência. A resistência de um inalador de pó seco (DPI) é um valor intrínseco que depende do projeto do canal de inalação, do copo doseador e das entradas de ar. Os DPIs podem ser classificados em quatro grupos de resistência (baixo, médio, médio-alto, alto) com relação ao fluxo de inalação

necessário para produzir uma queda de pressão de 4 kPa. Esse valor foi escolhido por ser o recomendado pela farmacopeia para a caracterização *in vitro* da dose emitida a partir de um DPI. Além disso, os DPIs com base em cápsulas podem ser limitados pela retenção de pó na cápsula e no dispositivo, o que leva à redução da dose emitida.

[00077] O teste da dose emitida é relativamente simples. O dispositivo é 'acionado' em um aparelho de amostragem que permite a captura da dose medida em um filtro. A distribuição aerodinâmica do tamanho de partícula dos produtos inalados é medida usando a técnica de impactação em cascata de vários estágios, aqui o Next Generation Impact (NGI). A quantidade coletada de ingrediente ativo é determinada ainda mais por análise HPLC. Os inaladores são testados a uma vazão predeterminada e a queda de pressão no inalador é de 4,0 kPa, em conformidade com o Ph Eur. A captura eficiente de partículas é garantida através do revestimento da superfície de coleta de partículas de cada um dos estágios 1 a 7, bem como do MOC e da base do pré-separador, com uma substância de revestimento. O copo central do pré-separador é preenchido com diluente adequado. Após descarregar o pó para o NGI (Número de atuações por pêndulo $n = 1$ para uma análise), abrindo a válvula solenoide de duas vias pelo tempo necessário no controle de fluxo, que gera queda de pressão no inalador 4 kPa, são executadas as seguintes operações:

[00078] I. Etapas 1 a 7 e MOC. Cada estágio é lavado com diluente apropriado (extração da substância do

medicamento). A bandeja NGI carregada com os copos em um Copley Gentle Rocker é agitada suavemente por 10 minutos.

[00079] II. Adaptador de boquilha. O pó de inalação depositado no adaptador é lavado com diluente apropriado, um balão volumétrico e sonicado por 10 minutos.

[00080] III. Porta de indução. O pó de inalação depositado da porta de indução é lavado com diluente apropriado em um balão volumétrico e sonicado por 10 minutos.

[00081] IV. Pré-separator. O pó de inalação depositado a partir desses componentes é lavado com diluente apropriado em um balão volumétrico e sonicado por 10 minutos. Finalmente, as amostras coletadas de cada estágio do impactador são filtradas e analisadas por cromatografia em líquido de alto desempenho.

[00082] A composição para uso de acordo com a invenção possui um perfil farmacocinético apropriado de cetamina, em particular cloridrato de escetamina, que permite atingir aproximadamente 50 a 100 ng/mL da concentração plasmática de cetamina ao longo de 40 minutos após a administração pulmonar diretamente aos pulmões por inalação. A referida concentração plasmática corresponde ao efeito antidepressivo. A manutenção dessa concentração ao longo do tempo imita a infusão intravenosa de 40 minutos conhecida por ser eficaz na depressão e bem tolerada.

[00083] A presente invenção terá agora referência aos exemplos anexos, que não pretendem ser limitativos.

EXEMPLOS

Procedimento geral de fabricação:

[00084] Uma soma de lactose monoidratada e estearato de magnésio é peneirada através de uma malha de 0,25 mm e misturada no misturador de alto cisalhamento por 3 minutos. A mistura obtida é peneirada com a substância ativa através de uma malha de 0,5 mm e misturada no misturador de alto cisalhamento por 5 minutos. Para eliminar cargas eletrostáticas, são utilizadas bolsas de PE antiestáticas durante o processo.

Processo de enchimento a vácuo (blisters):

[00085] O processo de formação de dose com tecnologia de tambor a vácuo é usado para enchimento de blister. A cavidade do blister está na faixa de volume de 15 a 45 mm³ (especialmente cerca de 30 mm³). O pó que é preenchido na cavidade é de 10 a 30 mg (especialmente 23 mg).

[00086] Durante o processo, os parâmetros do dispositivo de tambor a vácuo são:

[00087] Pressão de vácuo: -0 - 500 mBar, especialmente 50 - 400 mBar

[00088] Pressão de fluidização: - 0,1 - -0,4 Bar

[00089] Tempo de fluidização: 50 - 2000 ms, especialmente 50 - 300 ms

[00090] Tempo de enchimento: 50 - 700 ms, especialmente 50 - 400 ms

[00091] Tempo de vedação: 100 - 600 ms

[00092] Os testes de vedação dos blisters cheios são realizados ao vácuo.

[00093] Finalmente, as tiras de blister são enroladas no dispositivo médico.

Processo de enchimento (cápsulas):

[00094] As cápsulas a serem preenchidas são colocadas nas cavidades das extremidades fechadas. O pó é descarregado do dosador e vem diretamente para as cápsulas. O pó com o qual as cápsulas devem ser enchidas é colocado no dosador, pode ser compactado e descarregado nas cápsulas.

[00095] Durante o processo, os parâmetros do dispositivo de enchimento de cápsulas são:

[00096] Rotação: 1 - 70 rpm

[00097] Alto tamponamento: 1 - 10 mm

[00098] Dosador alto: 1 - 250 mm

[00099] Finalmente, as cápsulas cheias são montadas no dispositivo médico.

Pó de cetamina para inalação a seco para blisters e cápsulas

[000100] As seguintes composições foram preparadas de acordo com o procedimento geral acima na escala de 0,9 kg.

Exemplo 1

Componente	Quantidade (mg/unidade)
Cloridrato de escetamina	3,45 (corresponde a 2,99 mg de escetamina)
Lactose monoidratada LH200 LP	19,16
Estearato de magnésio	0,39

Exemplo 2

Componente	Quantidade (mg/unidade)
Cloridrato de escetamina	4,61 (corresponde a 4 mg de

	escetamina)
Lactose monoidratada LH200 LP	18,20
Estearato de magnésio	0,18

Exemplo 3

Componente	Quantidade (mg/unidade)
Cloridrato de escetamina	5,06 (corresponde a 2,99 mg de escetamina)
Lactose monoidratada LH200 LP	17,581
Estearato de magnésio	0,359

[000101] As composições foram consideradas uniformes de acordo com os requisitos de Ph.Eur.2.9.40. O teor médio de cloridrato de escetamina (n = 10) estava na faixa 92,5% - 107,5% da dose nominal.

[000102] O processo foi considerado escalonável na escala de 1,8 kg.

[000103] **Teste de Distribuição de Tamanho de Partícula Aerodinâmico (APSD)** das composições dos Exemplos 1, 2 e 3 da invenção.

[000104] As composições dos Exemplos 1, 2 e 3 da invenção foram testadas usando o Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI) (Ph. Eur. Apparatus E) de acordo com o procedimento para inaladores de pó.

[000105] Os resultados dos testes são apresentados na Tabela 1 abaixo e na Figura 1 (Exemplo 1), Figura 2 (Exemplo 2) e Figura 3 (Exemplo 3) dos desenhos, em que os diagramas superiores apresentam dados APSD para

todo NGI e os diagramas inferiores apresentam dados APSD para os estágios 1-7 e MOC. As seguintes abreviações são usadas para os resultados dos testes:

[000106] MA - adaptador bucal

[000107] T - Porta de indução

[000108] PS - Pré-separador

[000109] S1-S7 - estágios do NGI

[000110] MOC - coletor de micro orifícios

[000111] ISM - Massa dimensionada para o impactador; massa que entra no impactador, excluindo porções não dimensionadas

[000112] MMAD (μm) - diâmetro aerodinâmico mediano da massa. Definido como o diâmetro no qual 50% das partículas em massa são maiores e 50% são menores.

[000113] GSD - desvio padrão geométrico. Medida da propagação de uma distribuição aerodinâmica de tamanho de partícula

[000114] FPF - fração de partículas finas (%)

[000115] FPD - dose de partículas finas

Tabela 1. Dados de deposição de NGI

Exemplo número	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
Massa total no Impactador (mg)	1,07	2,15	2,06
Massa total no sistema (mg)	1,87	3,32	3,70
Massa no Impactador/Acionamento (mg)	1,07	2,15	2,06
Massa no Sistema/Acionamento (mg)	1,87	3,32	3,70
FPD $\leq 5,0$ mcm (mg) escetamina	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

[000116] Os resultados obtidos mostraram um produto com atributos de qualidade esperados.

[000117] A composição da invenção demonstrou homogeneidade apropriada e um nível muito alto de frações de partículas finas, com:

[000118] FPF> 49%, FPD 1,0 mg; e dose emitida: 2,3 mg, para o Exemplo 1

[000119] FPF> 47%, DPF: 1,7 mg; e dose emitida: 3,6 mg, para o Exemplo 2, e

[000120] FPF> 44%, DPF: 1,6 mg; e dose emitida: 3,9 mg, para o Exemplo 3.

Escetamina pó para inalação a seco para cápsulas

[000121] As composições que se seguem foram preparadas de acordo com o procedimento geral acima na escala de 0,9 kg.

Exemplo 4

Componente	Quantidade (mg/unidade)
Cloridrato de escetamina	5,00 (corresponde a 4,34 mg de escetamina)
Lactose monoidratada LH200 LP	19,8
Estearato de magnésio	0,2

Exemplo 5

Componente	Quantidade (mg/unidade)
Cloridrato de escetamina	10,00 (corresponde a 8,67 mg de escetamina)
Lactose monoidratada LH200 LP	39,6
Estearato de magnésio	0,4

Exemplo 6

Componente	Quantidade (mg/unidade)
Cloridrato de escetamina	20,00 (corresponde a 17,34 mg de escetamina)
Lactose monoidratada LH200 LP	79,2
Estearato de magnésio	0,8

[000122] **Teste de Distribuição de Tamanho de Partícula Aerodinâmico (APSD)** das composições dos Exemplos 4, 5 e 6 da invenção.

[000123] As composições dos Exemplos 4, 5 e 6 da invenção foram testadas usando o Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI) (Ph. Eur. Apparatus E) de acordo com o procedimento para inaladores de pó.

[000124] Os resultados dos testes são apresentados na Tabela 2 abaixo e nas Figuras 1 (Exemplo 4), Figura 5 (Exemplo 5) e Figura 6 (Exemplo 6) dos desenhos, em que os diagramas superiores apresentam dados APSD para todo NGI e os diagramas inferiores apresentam dados APSD para os estágios 1-7 e MOC.

Tabela 2. Dados de deposição de NGI

Exemplo número	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
Massa total no Impactador (mg)	2,97	5,03	10,45
Massa total no sistema (mg)	3,98	7,30	15,49
Massa no Impactador/Acionamento (mg)	2,97	5,03	10,45
Massa no Sistema/Acionamento (mg)	3,98	7,30	15,49
FPD \leq 5,0 mcm (mg) escetamina	2,4	3,9	7,9
FPF \leq 5,0 mcm (%)	59	54	51
MMAD (mcm)	3,0	3,0	3,2
GSD	1,9	1,9	2,6

[000125] Os resultados obtidos mostraram um produto com atributos de qualidade esperados.

[000126] A formulação inventada demonstrou homogeneidade apropriada e um nível muito alto de frações finas de partículas, com:

[000127] FPF> 59%, DPF 2,4 mg; dose emitida: 4,2 mg, para o exemplo 4

[000128] FPF> 54%, DPF: 3,9 mg; dose emitida: 7,1 mg, para o exemplo 5, e

[000129] FPF> 51%, DPF: 7,9 mg; dose emitida: 16,5 mg, para o Exemplo 6.

[000130] A composição farmacêutica em pó seco da invenção forneceu uma dose emitida de cloridrato de escetamina no nível de até 97%, como até 85% da dose nominal e pelo menos 40% da fração de partículas finas (fração liberada aos pulmões) para a dose de escetamina emitida dose.

Exemplo 7

Farmacocinética do pó seco de escetamina inalada em voluntários saudáveis

[000131] A formulação de pó seco de cloridrato de escetamina do Exemplo 2 foi administrada a voluntários saudáveis pulmonares, isto é, diretamente aos pulmões usando o inalador de pó seco (DPI) (por autoadministração).

[000132] Uma inalação da formulação de pó seco continha 4,6 mg de cloridrato de escetamina, correspondendo a 4 mg de base livre de escetamina e excipientes 18,22 mg de lactose monoidratada e 0,18 mg de estearato de magnésio. Uma dose única foi um evento de inalação consistindo em 1 a 6 inalações, isto é, 4 a 24 mg de dose nominal base livre de escetamina.

[000133] Na parte A do estudo, projetada como uma dose ascendente única em um centro, o medicamento foi administrado em uma dose única uma vez ao dia (até 6 inalações consecutivas) a 18 voluntários saudáveis. Os indivíduos foram divididos em 6 coortes, recebendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 inalações em doses únicas (eventos de inalação), respectivamente.

[000134] A coleta de amostras de sangue para determinação da concentração de escetamina e esnorcetamina e o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos foram realizados por até 24 horas após o início do teste.

[000135] O objetivo do estudo foi determinar a quantidade de inalações necessárias para obter uma concentração plasmática semelhante aquela suficiente para atingir o efeito antidepressivo, como 0,20 mg/kg e 40 minutos de infusão intravenosa. Pode-se prever, com base nos dados da literatura, que isso corresponde à concentração em 40 minutos de infusão entre cerca de 60 a 100 ng/mL. O objetivo também foi determinar o número de inalações que permitem evitar um pico acentuado da concentração plasmática, considerado um fator importante na indução de efeitos psicomiméticos e dissociativos adversos. Os resultados da parte A do teste são apresentados na Figura 7 que mostra a concentração plasmática de escetamina ao longo do tempo após a administração de várias doses únicas da composição de pó seco do Exemplo 2. Como pode ser visto, o número de inalações que permite obter a concentração de escetamina no plasma suficiente para o efeito antidepressivo e sem pico acentuado da referida concentração foi determinado como sendo 1 a 4 inalações,

correspondendo a 4 a 16 mg da dose nominal básica livre de escetamina.

[000136] Portanto, uma dose única (evento de inalação) consistindo de 1 a 4 inalações foi selecionada para a próxima parte B do teste.

[000137] Na parte B do estudo, a composição do Exemplo 2 foi administrada a 12 indivíduos voluntários saudáveis divididos em 4 coortes em quatro doses únicas diferentes a cada coorte (isto é, cada dose única consistindo em 1, 2, 3 ou 4 inalações, respectivamente) em um dia na sequência de administração que consiste em três administrações de dose única (evento de inalação) no período de 30 minutos. Entre os eventos de inalação, houve 15 minutos de intervalo, ou seja, a primeira dose única foi administrada em 0 minuto e a segunda dose única aos 15 minutos, e terceira dose única foi administrada aos 30 minutos.

[000138] O objetivo da Parte B era investigar as propriedades farmacocinéticas da escetamina após diferentes esquemas de dosagem em indivíduos saudáveis e determinar o esquema que permite atingir a concentração plasmática apropriada ao longo do tempo para imitar a infusão intravenosa de 40 minutos (parte B).

[000139] Os resultados da parte B do teste são apresentados na Figura 8 que mostra a concentração plasmática de escetamina ao longo do tempo após a administração de várias doses únicas da composição em pó seco do Exemplo 2, em uma sequência de 3 administrações de doses únicas durante 30 minutos. A Figura 8 mostra também (a área entre duas linhas em negrito) uma simulação da

concentração plasmática de escetamina após 0,2 mg/kg 40 minutos infusão i.v.

[000140] Como pode ser visto na Figura 8, a sequência de administração de 3 doses únicas consistindo em 3 ou 4 inalações permitidas para obter um perfil de concentração plasmática que imita muito bem a infusão intravenosa de escetamina no nível correspondente ao efeito antidepressivo.

[000141] Tanto na parte A como na parte B do estudo, os efeitos adversos foram monitorados e avaliados por um psiquiatra. O resumo dos efeitos adversos é apresentado na Figura 9. Como pode ser visto, não foram observados efeitos graves, sendo todos os efeitos adversos leves, ocasionalmente moderados. Os efeitos psicomiméticos foram transitórios, com duração de até 30 minutos após a administração. Não houve interrupções devido a efeitos adversos ou toxicidade.

[000142] O exposto acima mostra que a administração pulmonar de escetamina, isto é, diretamente aos pulmões, é uma maneira promissora de tratar a depressão, em particular a TRD, por meio da autoadministração conveniente por um paciente. O perfil de concentração plasmática é bastante suave, consistente com o perfil alvo e seguro para administração crônica.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica em pó seco compreendendo cetamina ou seu sal farmacêuticamente aceitável para uso em um método de tratamento da depressão, por administração direta aos pulmões.

2. Cetamina ou seu sal farmacêuticamente aceitável para uso em um método de tratamento da depressão, em que a cetamina ou seu sal farmacêuticamente aceitável é administrada por via pulmonar como uma composição farmacêutica em pó seco.

3. Composição ou cetamina para uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o sal farmacêuticamente aceitável é cloridrato.

4. Composição ou cetamina para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que a cetamina é cloridrato de escetamina.

5. Composição ou cetamina para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que a composição compreende de 2 mg a 100 mg de cetamina micronizada calculada como uma base livre por dose unitária nominal.

6. Composição ou cetamina para uso de acordo com a reivindicação 5, em que a composição compreende de 2 mg a 40 mg de cetamina micronizada calculada como uma base livre por dose unitária nominal.

7. Composição ou cetamina para uso de acordo com a reivindicação 6, em que a composição compreende 4 mg de escetamina micronizada calculada como uma base livre por dose unitária nominal.

8. Composição ou cetamina, para uso de acordo com

qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que a composição compreende um ou mais aditivos selecionados do grupo que consiste em um agente de volume de carboidratos na quantidade de 30 a 95% em peso e um agente estabilizador na quantidade de 0,2 - 3% em peso, em relação ao peso total da composição.

9. Composição ou cetamina, para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que a composição compreende cetamina com diâmetro médio de partícula d50 de 1 a 10 μm , d10 de 0,2 a 5 μm e d90 de 3 a 35 μm , conforme medido por técnica de difração a laser.

10. Composição ou cetamina, para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, em que a composição fornece uma dose emitida de pelo menos 1,0 mg de cetamina calculada como uma base livre, correspondendo a 1,2 mg de cloridrato de cetamina.

11. Composição ou cetamina, para uso de acordo com a reivindicação 10, em que a fração da dose emitida liberada aos pulmões é de pelo menos 40%.

12. Composição ou cetamina, para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que a composição para administração por via pulmonar é compreendida em um blister com pluralidade de doses unitárias nominais individuais pré-determinadas e vedadas individualmente.

13. Composição ou cetamina para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que o medicamento para administração por via pulmonar é compreendido em uma cápsula com uma dose unitária nominal

única.

14. Composição ou cetamina, para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que o medicamento para administração por via pulmonar está compreendido em um reservatório de pó para doses múltiplas.

15. Composição ou cetamina, para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que a cetamina, preferencialmente a escetamina, é auto-administrada pelo pulmão por um paciente por inalação de uma composição ou formulação de cetamina em pó seco em uma sequência de administrações consistindo em múltiplas doses únicas, por exemplo, como uma sequência de pelo menos 3 doses únicas, cada dose única consistindo em vários sopros, como 1, 2, 3 ou 4 sopros, preferencialmente 3 ou 4 sopros, as referidas sequências sendo separadas umas das outras por um período de pausa sem inalação.

16. Composição ou cetamina para uso de acordo com a reivindicação 15, em que a administração compreende a sequência de três doses únicas de escetamina que consistem em 3 ou 4 sopros em um período de 30 minutos, sendo as doses únicas separadas por períodos de pausa de 15 minutos, em que cada soprada corresponde à dose nominal de escetamina de 4 mg na composição ou formulação de pó seco.

17. Método de tratamento da depressão em um indivíduo, em que a cetamina ou seu sal farmacologicamente aceitável é administrado a um indivíduo por via pulmonar como uma formulação farmacêutica em pó seco inalável.

18. Método de acordo com a reivindicação 16, em que o sal farmacologicamente aceitável da cetamina é

cloridrato.

19. Método de acordo com a reivindicação 17 ou 18, em que a cetamina é cloridrato de escetamina.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 19, em que a composição compreende de 2 mg a 100 mg de cetamina micronizada calculada como uma base livre por dose unitária nominal.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, em que a composição compreende de 2 mg a 40 mg de cetamina micronizada calculada como uma base livre por dose unitária nominal.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, em que a composição compreende 4 mg de escetamina micronizada calculada como uma base livre por dose unitária nominal.

23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 22, em que a composição compreende um ou mais aditivos selecionados do grupo que consiste em um agente de volume de carboidratos na quantidade de 30 a 95% em peso e um agente estabilizador na quantidade de 0,2 - 3% em peso, em relação ao peso total da composição.

24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 23, em que a composição compreende cetamina com diâmetro médio de partícula d_{50} de 1 a 10 μm , d_{10} de 0,2 a 5 μm e d_{90} de 3 a 35 μm , conforme medido pela técnica de difração a laser.

25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 24, em que a composição fornece uma dose emitida de pelo menos 1,0 mg de cetamina calculada como uma base livre, correspondendo a 1,2 mg de cloridrato

de cetamina.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, em que a fração da dose emitida entregue aos pulmões é de pelo menos 40%.

27. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 26, em que a composição para administração por via pulmonar é compreendida em um blister com uma pluralidade de doses unitárias nominais individuais pré-determinadas e vedadas individualmente.

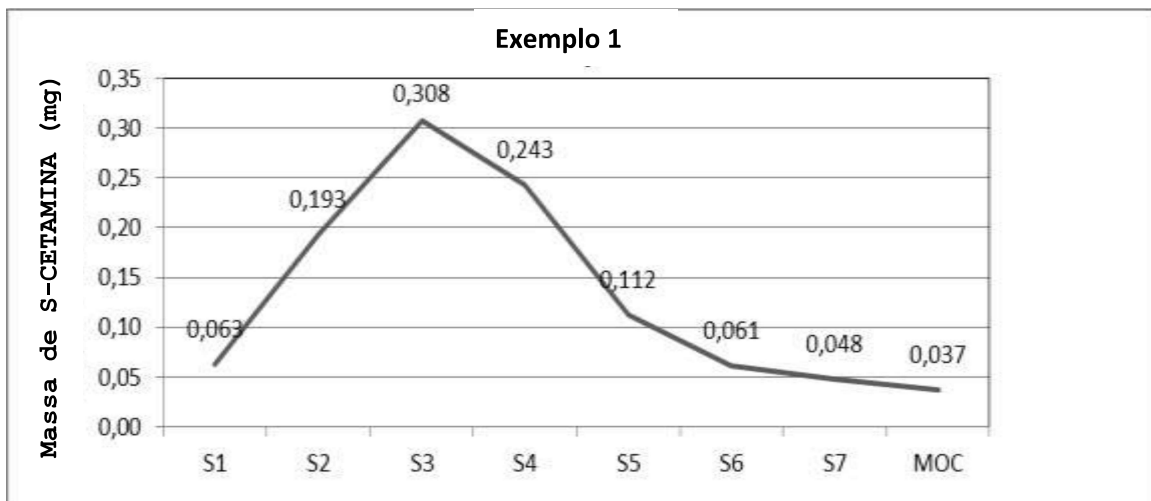
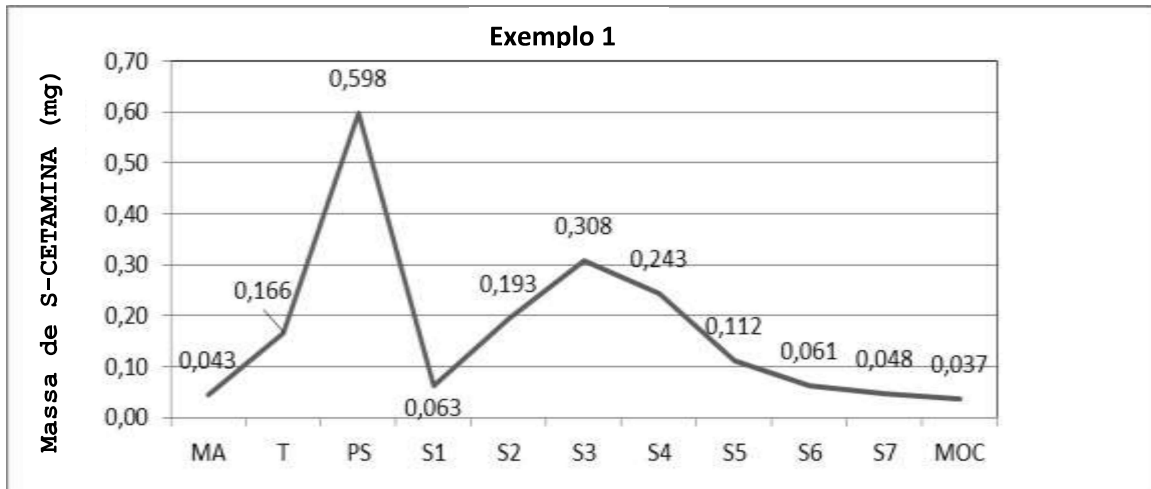
28. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 26, em que o medicamento para administração por via pulmonar está compreendido em uma cápsula com uma dose unitária nominal única.

29. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, em que o medicamento para administração por via pulmonar está compreendido em um reservatório de pó para múltiplas doses.

30. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, em que a cetamina, preferencialmente a escetamina, é auto-administrada aos pulmões por um paciente por inalação de uma composição ou formulação de cetamina em pó seco em uma sequência de administrações consistindo em múltiplas doses únicas, por exemplo, como uma sequência de pelo menos 3 doses únicas, cada dose única consistindo em múltiplos sopros, como 1, 2, 3 ou 4 sopros, preferencialmente 3 ou 4 sopros, as referidas sequências sendo separadas umas das outras por um período de pausa sem inalação.

31. Método de acordo com a reivindicação 30, em

que a administração compreende três doses únicas de escetamina que consistem em 3 ou 4 inalações em um período de 30 minutos, sendo as doses únicas separadas por períodos de pausa de 15 minutos, em que cada inalação corresponde à dose nominal de escetamina de 4 mg na composição ou formulação de pó seco.

**Fig. 1**

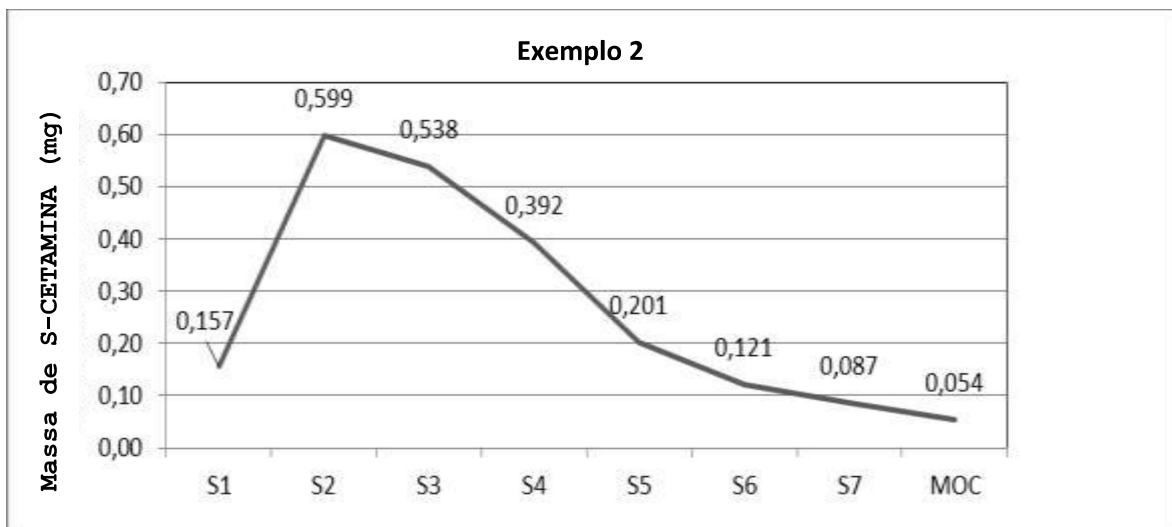
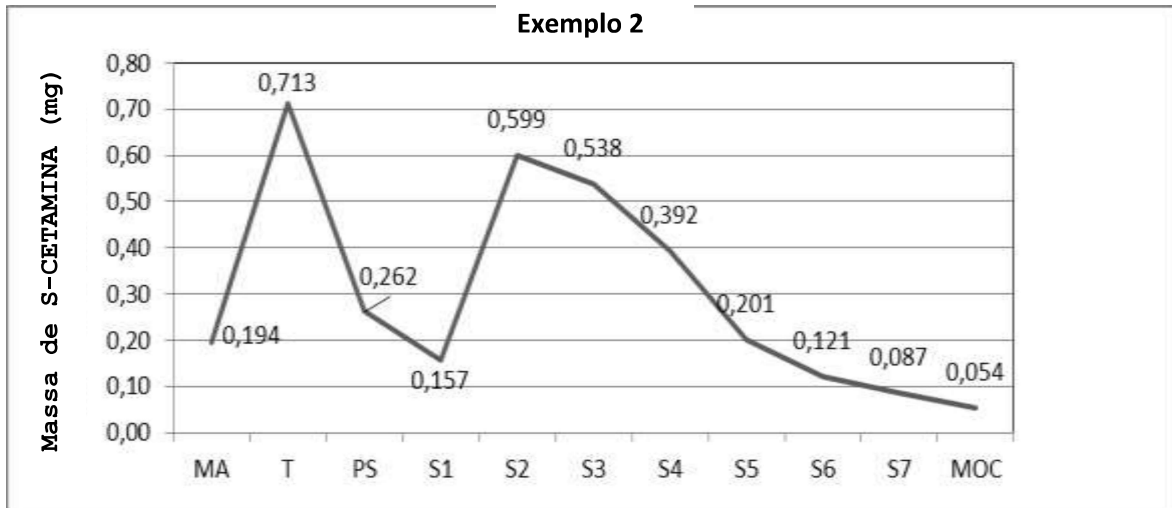


Fig. 2

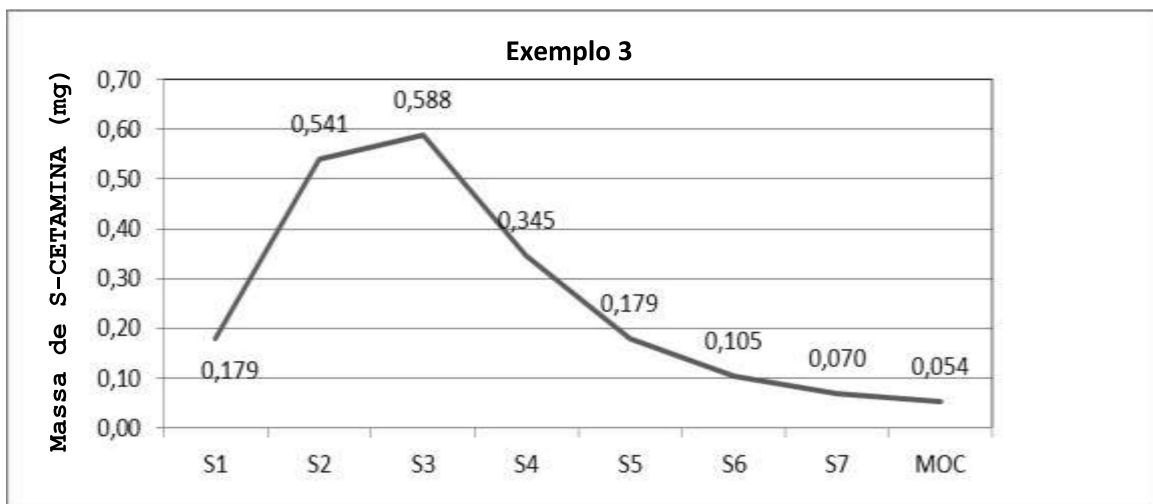
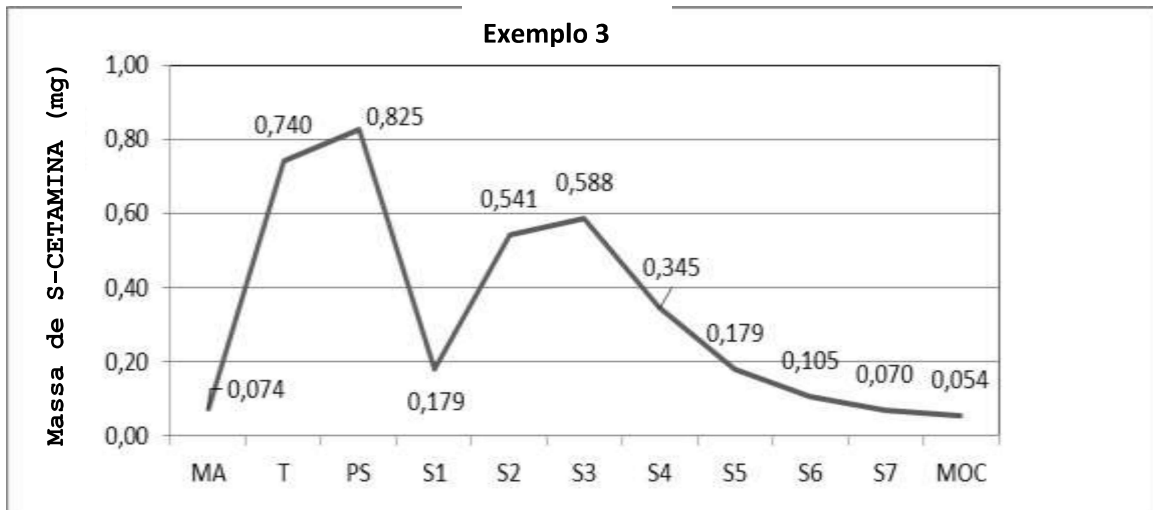


Fig. 3

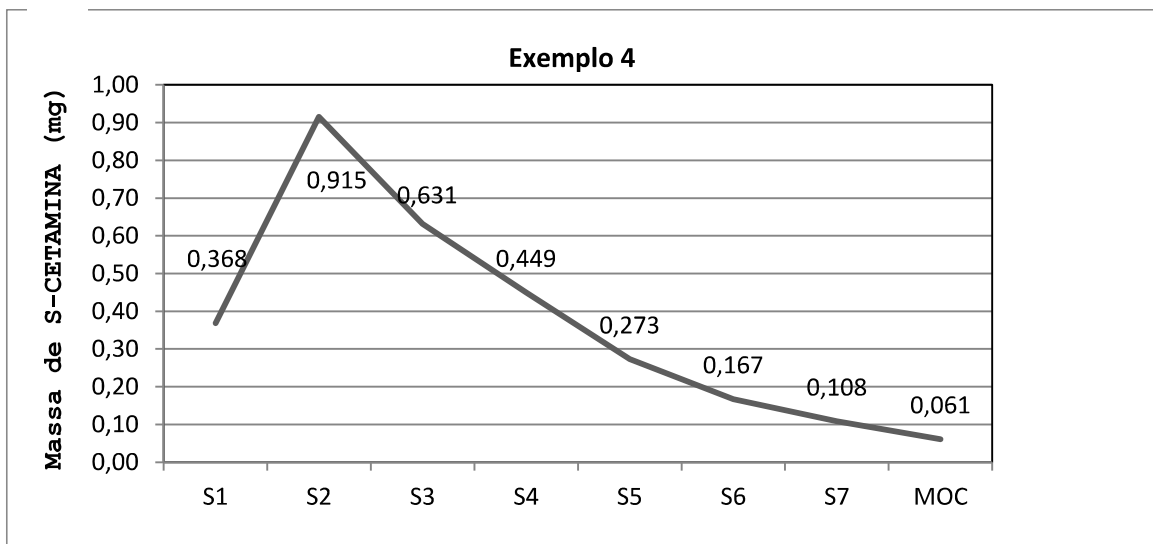
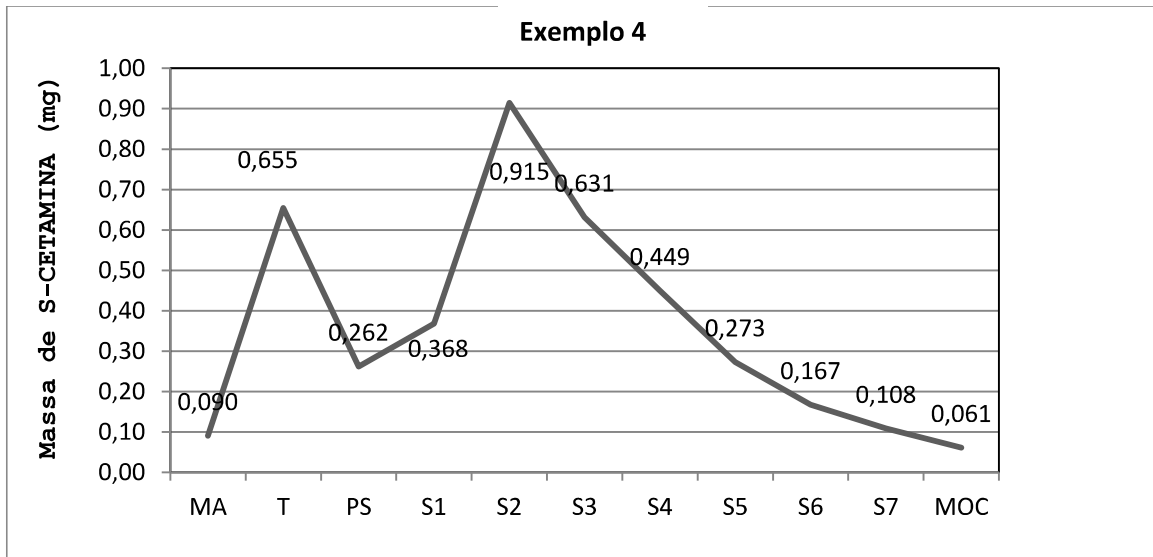


Fig. 4

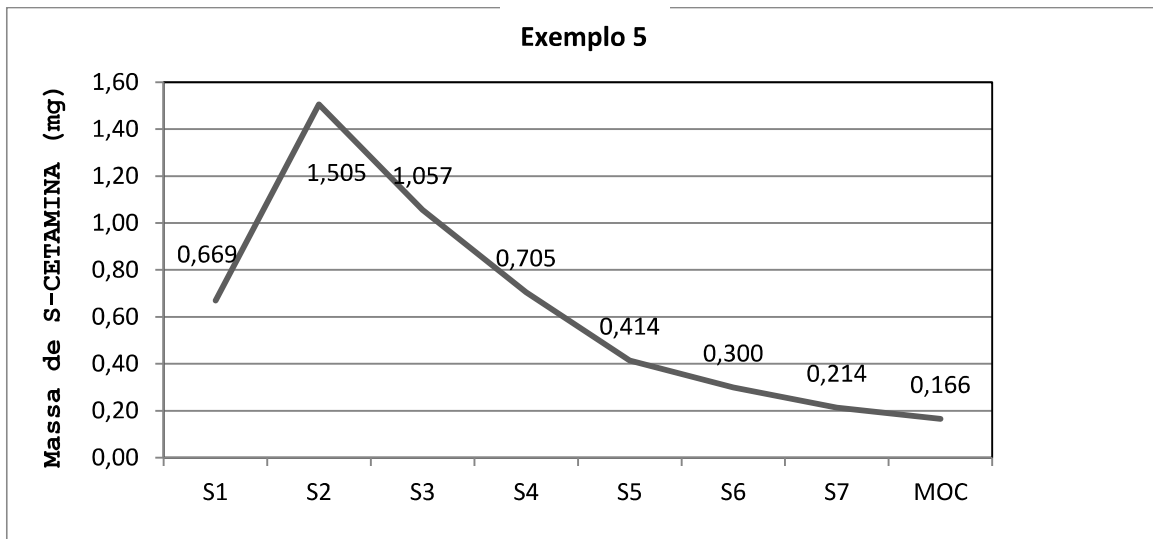
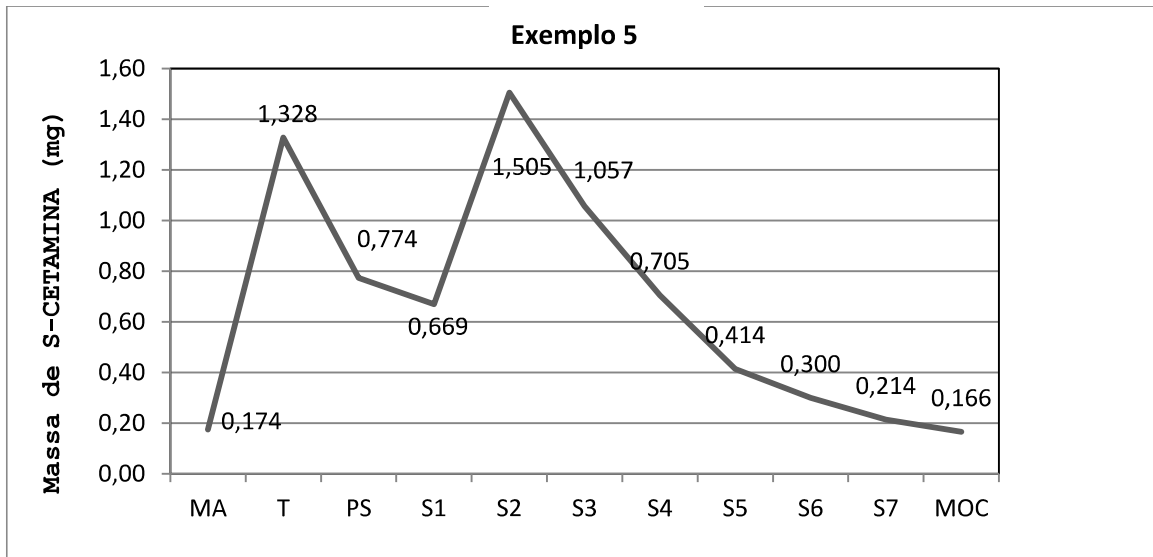


Fig. 5

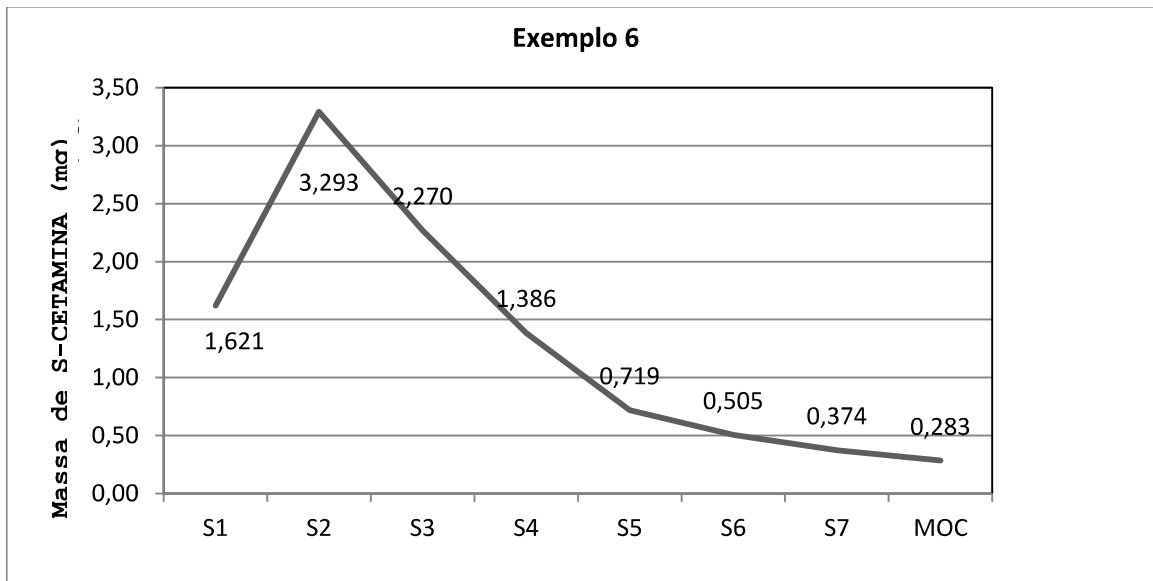
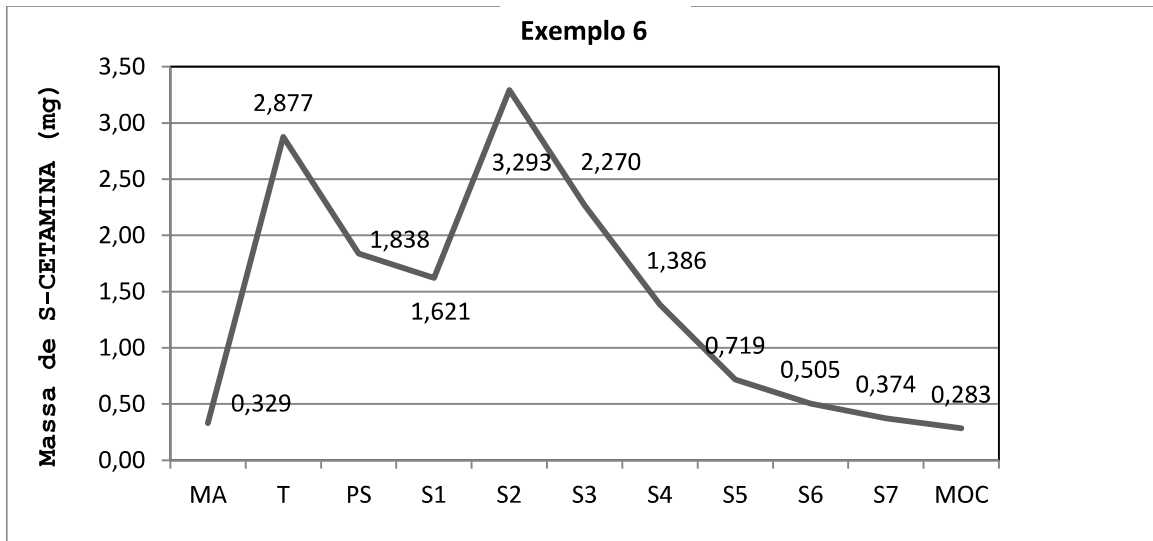


Fig. 6

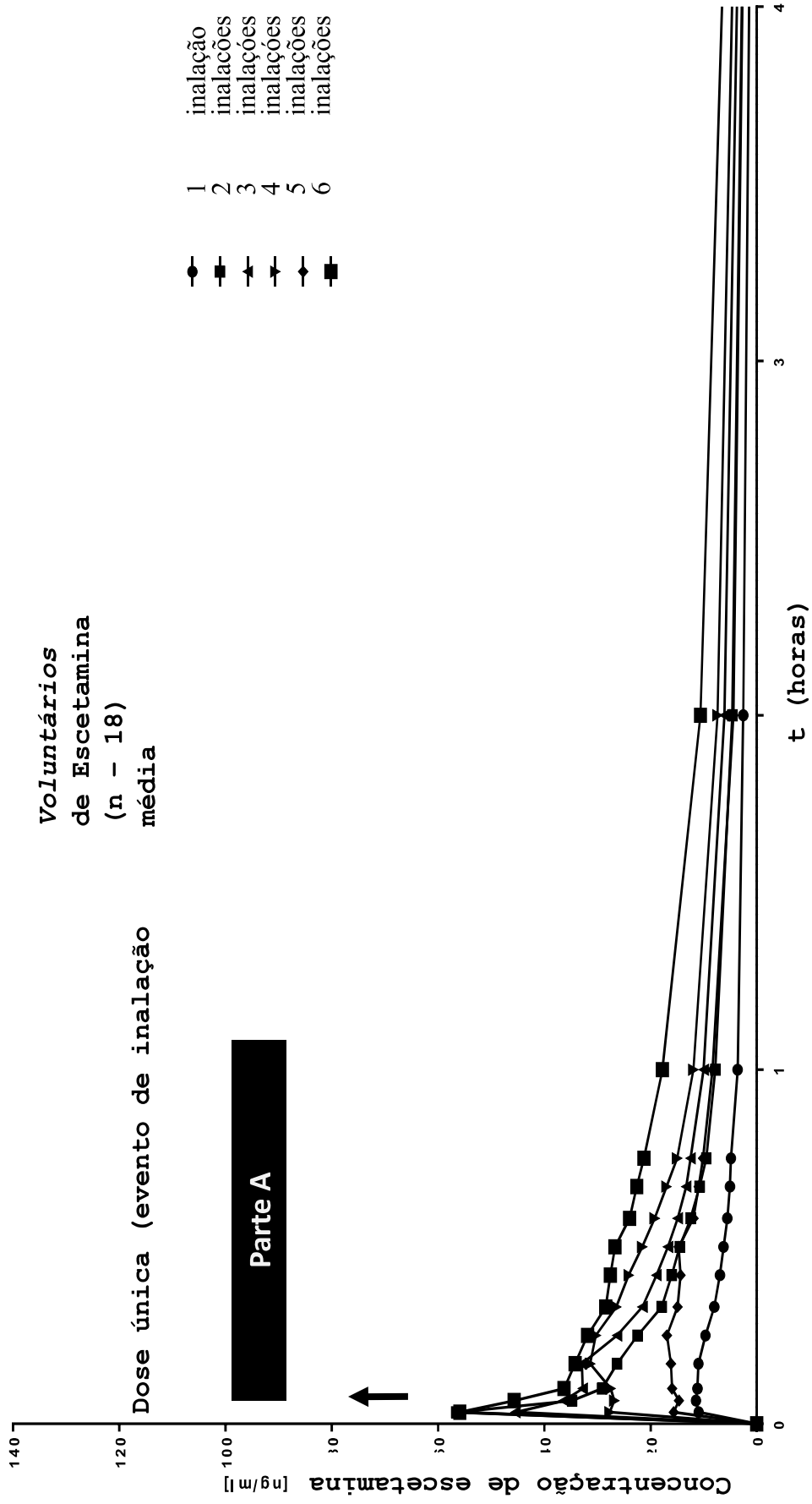


Fig. 7

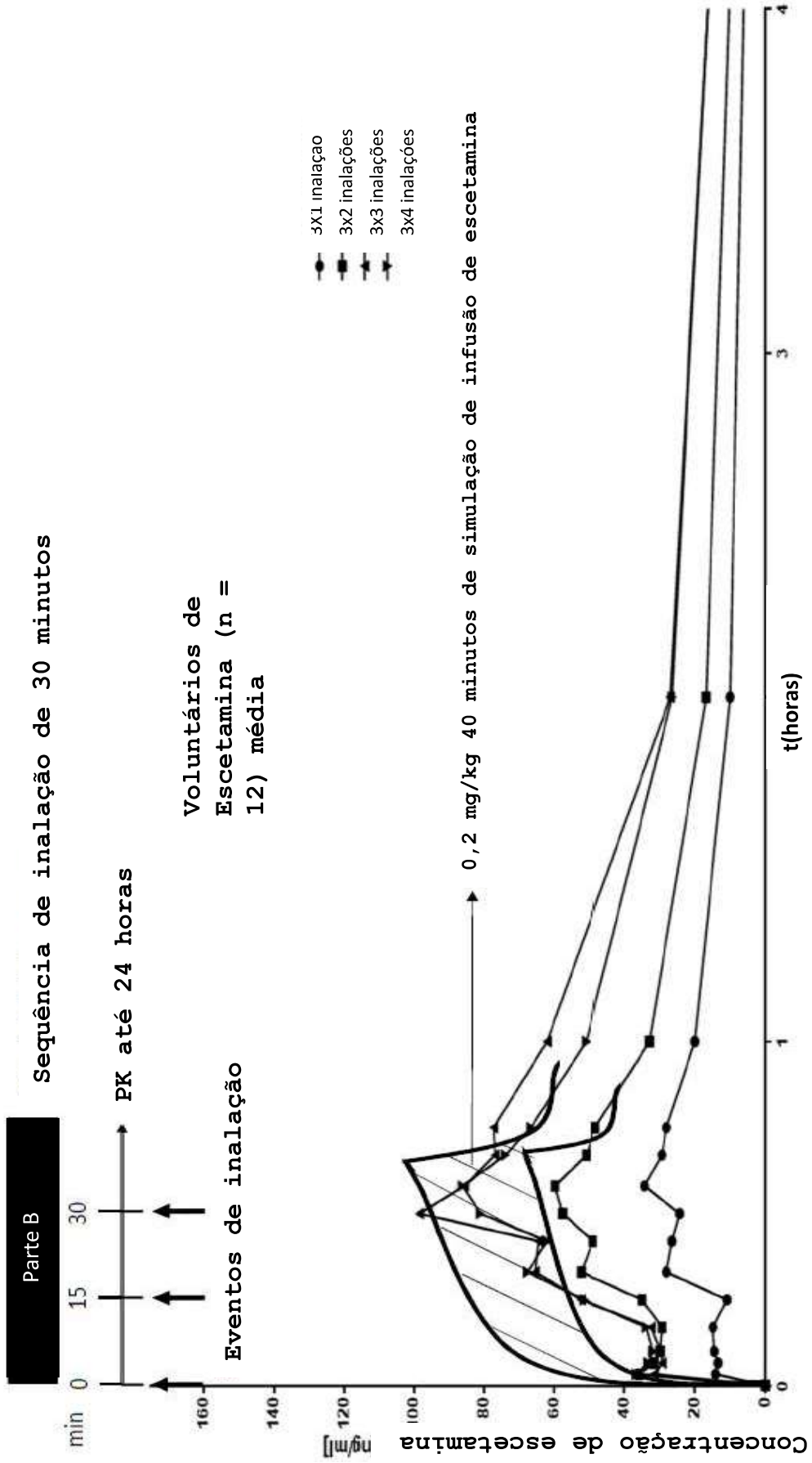


Fig. 8

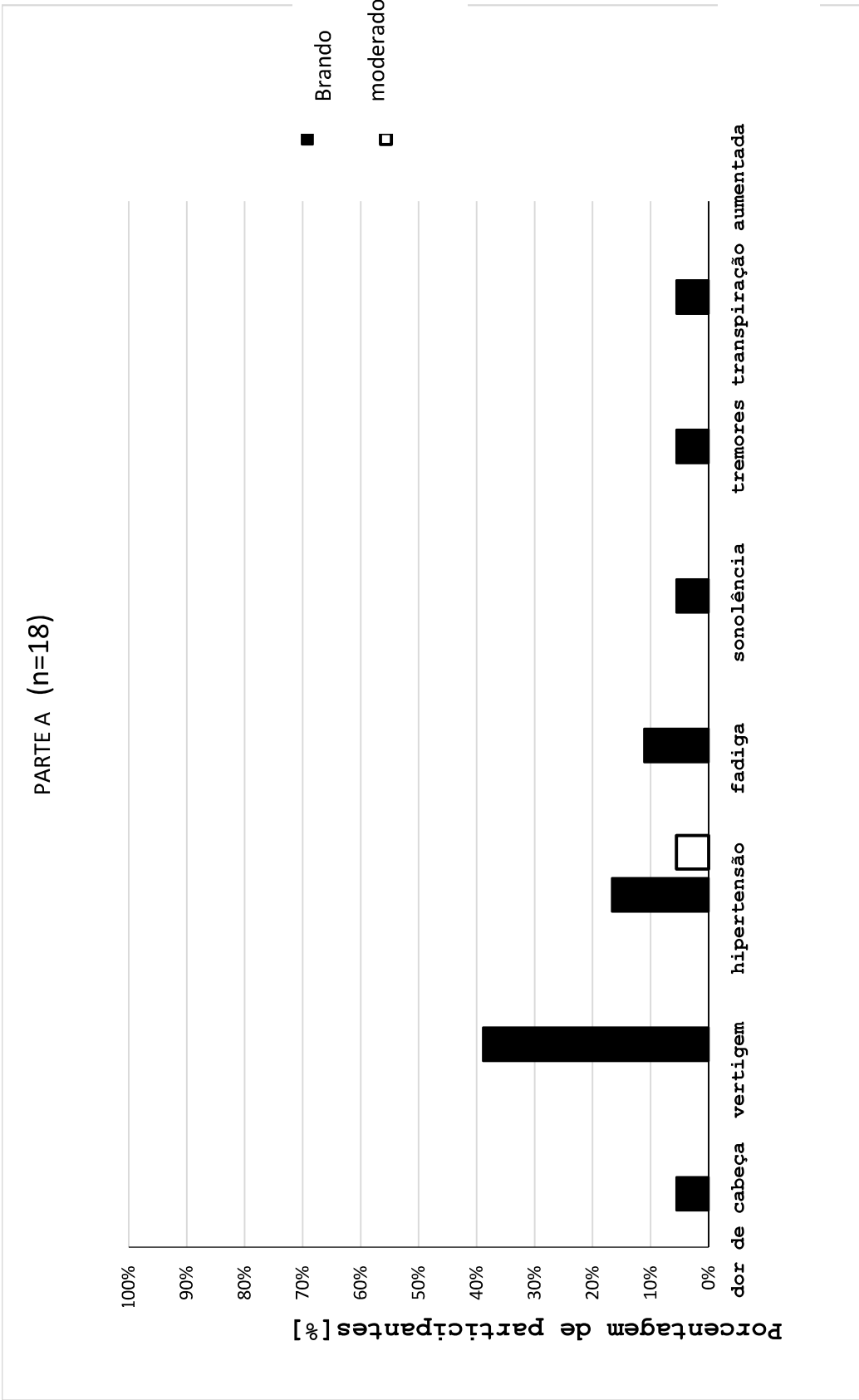


Fig. 9

PARTE B (n=12)

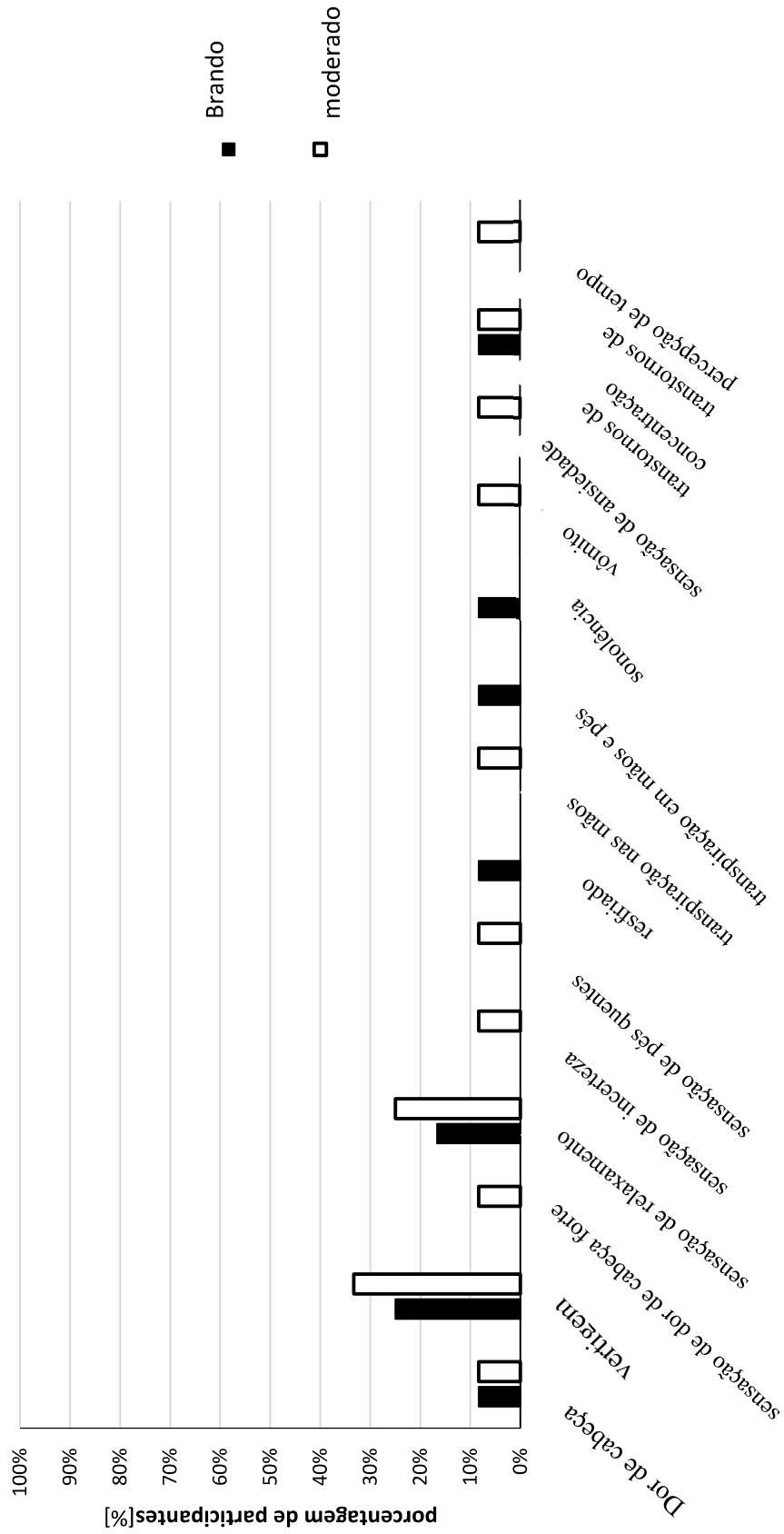


Fig. 10

RESUMO

**"COMPOSIÇÃO DE CETAMINA EM PÓ SECO PARA USO NO TRATAMENTO
DE DEPRESSÃO POR ADMINISTRAÇÃO PULMONAR"**

Composição farmacêutica inalável em pó seco compreendendo cetamina ou seu sal farmacêuticamente aceitável para uso em um método de tratamento da depressão por administração via pulmonar. A composição é especialmente útil para tratamento de depressão resistente ao tratamento ou depressão refratária ao tratamento.