

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 019 403**

51 Int. Cl.:

**A61M 15/00** (2006.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2019 PCT/EP2019/064244**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2020 WO20239244**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2019 E 19731881 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2025 EP 3976145**

54 Título: **Un inhalador para la administración parenteral supervisada electrónicamente de una composición farmacéutica**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.05.2025**

73 Titular/es:

**CELON PHARMA S.A. (100.00%)**  
**Ogrodowa 2A**  
**05-092 Kielpin, PL**

72 Inventor/es:

**WIECZOREK, MACIEJ;**  
**WIECZOREK, ARTUR;**  
**TRATKIEWICZ, EWA y**  
**MAJSTRUK, MACIEJ**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 3 019 403 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

Un inhalador para la administración parenteral supervisada electrónicamente de una composición farmacéutica

- 5 La presente solicitud se refiere a un inhalador para la administración parenteral supervisada electrónicamente de una composición farmacéutica, en particular a un inhalador que limita el abuso y el uso indebido de la composición farmacéutica en polvo seco con ketamina utilizada en el tratamiento de una depresión.
- 10 La depresión, especialmente el trastorno depresivo mayor, el trastorno bipolar y la depresión resistente al tratamiento (TRD) es un problema grave en la sociedad moderna. Muchas opciones de tratamiento han sido desarrolladas para tratar la depresión, incluida la monoterapia o la terapia combinada en un régimen de administración oral conveniente para los pacientes. Sin embargo, existe un porcentaje relativamente alto de pacientes que son refractarios al tratamiento o parcial o totalmente resistentes al tratamiento con los antidepresivos existentes. En la práctica, en la actualidad la única opción real en estos casos severos pueden ser los
- 15 electrochoques.
- La ketamina es un anestésico y analgésico conocido, utilizado para anestesia y en el tratamiento del dolor crónico. La ketamina es un compuesto quirral 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 aplicaciones farmacéuticas se utiliza generalmente como sal de clorhidrato preferente. 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 clorhidrato de esketamina es levógiratorio S-(-).
- 20 Desde hace aproximadamente una década se ha explorado la actividad antidepresiva de la ketamina y su isómero S (esketamina), especialmente 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 ("El papel de la ketamina en la depresión resistente al tratamiento: Una revisión sistemática"), *Current Neuropsychopharmacology*, 2014, 12, 444-461). La depresión resistente al tratamiento es un término utilizado en psiquiatría clínica para describir casos de trastorno depresivo mayor que no responden adecuadamente a cursos apropiados de al menos dos antidepresivos en una dosis adecuada durante un tiempo adecuado.
- 25 Los datos recopilados hasta ahora muestran propiedades excepcionales de la ketamina y la esketamina. El efecto es muy rápido (después de 2-3 horas desde la administración) y relativamente duradero: unos pocos días después de una dosis única de un medicamento. La rapidez del efecto clínico es sorprendentemente alta e inesperada, ya que el efecto de los antidepresivos disponibles en el mercado aparece después de al menos dos semanas, incluso tres a cuatro semanas de administración diaria. Por lo tanto, la ketamina o la esketamina podrían ser utilizadas 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: aproximadamente 2/3 de los pacientes con depresión resistente al tratamiento responden al tratamiento con ketamina.
- 30 El conocimiento sobre la farmacología de la ketamina es aún escaso. Como 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 observados con mayor frecuencia y reducen significativamente el bienestar 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 efectivo y seguro de la ketamina en el tratamiento de la depresión sin DP.
- 35 La ketamina es sometida a un importante efecto metabólico de primer paso en el hígado. En primer lugar, se produce norketamina como el metabolito inicial, que luego se metaboliza en otros metabolitos. El conocimiento sobre la norketamina y otros metabolitos aún no es completo. En cuanto a su 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.
- 40 Además, se sabe poco sobre la toxicidad de la norketamina y otros metabolitos. Esto, en combinación con las altas variaciones individuales de sus concentraciones en función del estado de las enzimas hepáticas, por lo general los convierte en compuestos indeseables. También existen informes sobre la correlación de algunos metabolitos hidroxilados de la ketamina con síntomas psicóticos y disociativos.
- 45 En estudios anteriores, se administraron ketamina y esketamina por vía intravenosa o intranasal para el tratamiento de la depresión. Los intentos de administración oral generalmente no tuvieron éxito o los efectos se observaron solo después de varias semanas de administración.
- 50 La literatura científica describe muchos ejemplos de farmacocinética de ketamina dependiendo de la vía de administración.
- 55
- 60
- 65

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 parental mantiene su concentración sistémica de aproximadamente 200 ng/ml durante aproximadamente 40 minutos, luego la concentración cae rápidamente con un semiperiodo inferior a 2 horas. Simultáneamente, la norketamina alcanza su concentración máxima a un nivel del 10-20% de la concentración de ketamina. El porcentaje del área bajo la curva (AUC) de norketamina con respecto a la ketamina es de aproximadamente 20-40%.

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

La biodisponibilidad de la ketamina administrada por vía oral es muy baja (aproximadamente 16-20%); si bien la administración intravenosa produce un marcado aumento de la biodisponibilidad de la ketamina, también tiene muchas desventajas (por ejemplo, tiempo prolongado de infusión, incomodidad del paciente, necesidad de vigilancia).

El documento de patente EP 3 111 978 A1 divulga un inhalador adaptado para suministrar una formulación contenida en un recipiente a un usuario, estando adaptado el inhalador para leer información almacenada en medios de almacenamiento de datos del recipiente, y un sistema que comprende dicho inhalador y el recipiente que comprende la formulación. El recipiente además comprende medios de almacenamiento de datos que almacenan información, estando adaptado el recipiente para suministrar, por consiguiente, la formulación a un usuario.

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

El documento de patente DE102007009888 divulga el uso de S-ketamina en el tratamiento de la depresión, en dosis de 0,3 a 1,0 mg/kg. Aunque se mencionan en general todas las vías de administración posibles, la única formulación probada es la infusión intravenosa, mencionada como la preferente.

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

Los documentos de patente WO2014/143646 y WO2014/152196 divulgan una composición farmacéutica de esketamina en forma de formulación acuosa de clorhidrato de esketamina, preferentemente 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 después de la administración oral, intranasal e intravenosa se describen en el documento de patente WO2014/ 020155.

K. Jonkman et al., *Anesthesiology* 127 (4), 675-683, 10, 2017, estudiaron en voluntarios sanos la seguridad y viabilidad de la administración de ketamina por inhalación de solución salina de clorhidrato de esketamina nebulizada como una nueva vía de administración de ketamina. Se ha descubierto que la biodisponibilidad de la ketamina inhalada se redujo debido a un deterioro tanto dependiente como independiente de la dosis de la captación pulmonar. Esto se relacionó con la alta viscosidad de la esketamina; la viscosidad de la esketamina es tres a cuatro veces mayor que la del agua. Debido a esto, la administración por nebulización será imprecisa y no confiable.

Singh et al., *Biological Psychiatry* 80:424-413, 2016, observaron un inicio rápido de efectos antidepresivos robustos en pacientes con depresión resistente al tratamiento (TRD) después de una infusión intravenosa de 40 minutos de 0,20 mg/kg o 0,40 mg/kg de esketamina. La dosis más baja puede permitir una mejor tolerabilidad manteniendo la eficacia.

Lo anterior ilustra la absoluta necesidad médica y la importancia del desarrollo de una formulación de ketamina en dosis altas que sea altamente efectiva y conveniente y fácil de administrar por el propio paciente todos los días, incluida la auto-administración ambulatoria para garantizar un alto cumplimiento del paciente. Dicha formulación debe, en primer lugar, administrar una dosis terapéutica de ketamina a la sangre, debe caracterizarse por una alta efectividad, incluido un efecto terapéutico rápido y un bajo riesgo de efectos no deseados, como DP, debido a una

dosificación precisa. Dicha formulación debe permitir solo un nivel mínimo de metabolitos sistémicos de primer paso, como norketamina y metabolitos hidroxilados, especialmente asegurar una proporción aceptable de (es)ketamina a (es)norketamina, tanto con vistas a evitar la reducción del nivel de ketamina realmente administrado como los efectos no deseados de los metabolitos.

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 dura 40 minutos utilizando una vía de administración más conveniente para el paciente y que produce menos efectos adversos.

Los problemas anteriores se han resuelto mediante una composición farmacéutica de ketamina en polvo seco estable y de dosis alta para su uso en un procedimiento de tratamiento de la depresión por vía de administración pulmonar de una manera confiable, reproducible y conveniente.

Sin embargo, en medicina, a menudo es necesario controlar y/o monitorizar la ingesta correcta de medicamentos, como los fármacos y medicamentos que se recetan típicamente para afecciones que afectan al sistema nervioso, especialmente el cerebro, los nervios periféricos y la médula espinal, debido a una amplia gama de situaciones médicas. Dentro de este ámbito, existen fármacos y medicamentos descritos y listados por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) como Fármacos Neurológicos y Medicamentos del Sistema Nervioso, incluidos los medicamentos para el alivio del dolor, como los opiáceos, y para los cuales es necesario un control y monitorización rigurosos de los efectos relacionados. En cuanto a los medicamentos para el alivio del dolor, como los opiáceos, se hará referencia a ellos en la presente memoria descriptiva en sus cuatro subcategorías: opiáceos, opiáceos semisintéticos, opiáceos sintéticos y opiáceos endógenos.

Los fármacos y medicamentos descritos anteriormente pueden tener un amplio espectro de aplicaciones para diferentes tipos de condiciones de los pacientes relacionadas, pero no sólo, con el tratamiento post-operatorio, tratamientos contra el cáncer, así como condiciones del cerebro y del sistema nervioso como: Enfermedad de Alzheimer, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), Síndrome del Túnel Carpiano, Enfermedad de Huntington, demencia, pérdida de memoria, esclerosis múltiple, distrofia muscular, Enfermedad de Parkinson, Síndrome de Tourette y otros, que requieren un cuidadoso seguimiento de la prescripción relacionada y sus efectos.

La lista de la FDA de medicamentos aprobados para neurología y el sistema nervioso incluye una pluralidad de tipos de dichos medicamentos que se supone deben ser recetados a los pacientes por sus médicos, ya que dichos medicamentos se consideran "medicamentos recetados" o "medicamentos fuertes recetados", que incluyen:

Opiodes, como analgésicos opiáceos, como metadona, morfina, oxycodona (OxyContin), fentanilo, sufentanilo, levorfanol, oximorfona, hidromorfona, meperidina (Demerol) y tramadol, así como cualquier variación química o combinación de los mismos.

Medicamentos que pueden ser recetados para su uso junto con analgésicos opiáceos. Dichos medicamentos suelen ser recetados para ayudar a que los analgésicos actúen mejor en el tratamiento de los síntomas del paciente, o se prescriben específicamente para determinados tipos de dolor. Estos medicamentos incluyen, entre otros: bifosfonatos (p. ej., dexametasona y prednisona), antiinflamatorios y corticosteroides, anestésicos locales (p. ej., lidocaína y capsaicina, para aliviar el dolor en la piel y los tejidos circundantes), anticonvulsivos, antidepresivos y otros medicamentos que tienen como objetivo tener efectos similares. Los medicamentos descritos anteriormente se administran a los pacientes de varias formas de acuerdo con las condiciones específicas de cada paciente y, en general, se administran por vía oral. Aunque, en varias circunstancias, por ejemplo, cuando el paciente puede tener dificultades o problemas relacionados para tragar cápsulas, este tipo de medicamentos se pueden tomar de varias otras formas, incluso en los casos en que se necesita un alivio más rápido del dolor.

En general, existen las siguientes formas comunes de tomar estos medicamentos: por vía oral: como píldoras, cápsulas, comprimidos, líquidos y medicamentos que se disuelven en la lengua o debajo de la lengua, así como a través de aerosoles para ser absorbidos por la boca y el sistema respiratorio hacia el cuerpo; usando parches cutáneos: el parche tiene medicamento incorporado que se absorbe en el cuerpo a través de la piel; con supositorios rectales: como en píldoras o cápsulas, que se colocan dentro del recto y se absorben en el cuerpo; con agujas: como inyecciones o en una vena (IV - intravenosa). Un paciente que toma medicamentos por vía intravenosa puede usar una bomba de Analgesia Controlada por el Paciente (PCA), que le permite al paciente controlar los analgésicos de algunas maneras limitadas.

Debido a la especificidad de este tipo de medicamentos existen problemas y riesgos potenciales para los pacientes que están asociados a situaciones de riesgo por su uso indebido, incluyendo aquellas de no seguir la prescripción médica definida, y que pueden ocurrir por los siguientes modos de fallo principales:

1) Falta de autocontrol del paciente sobre la frecuencia y/o cantidad de ingesta del medicamento o producto

farmacéutico específico que contiene opioides a administrar de conformidad con la prescripción médica: clasificado como uso indebido de una composición farmacéutica;

5 2) La ingesta deliberadamente errónea por parte del paciente de un medicamento o producto farmacéutico específico que contenga opioides, fuera de la cantidad y/o frecuencia médicamente prescrita: se clasifica como abuso de una composición farmacéutica;

10 3) La ingesta inconsciente, o la ingesta deliberadamente consciente, por parte de personas que no sean los pacientes y usuarios previstos del medicamento o producto farmacéutico específico de conformidad con la prescripción médica.

15 La administración no supervisada de composiciones farmacéuticas o la autoadministración se limita, por lo tanto, a composiciones farmacéuticas que tienen un efecto limitado, de modo que, incluso en una situación de abuso o incumplimiento del esquema o protocolo de administración, sus efectos son hasta cierto punto predecibles y el riesgo de daño a la salud es limitado. Este problema se ha abordado en la técnica anterior de muchas formas diferentes con el fin de establecer condiciones controladas para la administración de un fármaco o composición farmacéutica.

20 En el documento de patente EP 1973593 se divulgan dispositivos de almacenamiento y dispensación de fármacos para dispensar una forma de dosificación de fármacos a un paciente. El dispositivo de dispensación tiene una función de bloqueo programable para bloquear el dispositivo de dispensación y es capaz de detectar la identidad de un usuario. La realización descrita proporciona además un procedimiento para el tratamiento de un sujeto, mediante la administración al sujeto de una forma de dosificación de fármacos utilizando un dispositivo de dispensación.

25 En el documento de patente US2017/242976 se divulga un dispensador que comprende: a) una abertura que se puede volver a cerrar en, o para su montaje en y/o alrededor de una abertura de, un recipiente que tiene una cavidad para recibir al menos una unidad de un producto que se va a dispensar; b) un controlador adaptado para controlar la apertura de la abertura que se puede volver a cerrar; c) un receptor adaptado para recibir una señal de autenticación de usuario; d) una fuente de alimentación para alimentar el controlador y el receptor; y en el que el dispensador solo permite la apertura de la abertura que se puede volver a cerrar cuando el receptor recibe una señal de autenticación de usuario. Esta publicación divulga también un sistema de dispensación, un procedimiento de dispensación y un kit de piezas que incluye dicho dispensador. Los dispensadores son particularmente adecuados para dispensar productos farmacéuticos solo al receptor previsto y también para garantizar el cumplimiento de los regímenes de dosificación.

40 El documento de patente US2010/100237 divulga un dispensador que tiene medios para dispensar la cantidad deseada de píldoras a partir de un suministro masivo de píldoras contenidas en el dispensador. El dispensador comprende un compartimento de almacenamiento que tiene un suministro masivo de píldoras y que tiene un puerto de descarga que vacía en un compartimento de conteo. El compartimento de conteo contiene un primer y un segundo transportador que se mueven a una primera y una segunda velocidad; en el que la segunda velocidad es mayor que la primera velocidad, lo que permite la separación de las píldoras; el segundo transportador descarga píldoras en el compartimento de dispensación. Se colocan sensores estratégicamente a lo largo de los transportadores para contar las píldoras descargadas en el compartimento de dispensación. Un sistema y un aparato de recuperación de píldoras están dispuestos dentro del dispensador que tienen medios para recuperar las píldoras que quedan en los transportadores al completarse un ciclo de dispensación y depositar las píldoras recuperadas nuevamente en el compartimento de almacenamiento para su uso en futuros ciclos de dispensación. Se proporciona una estación de acoplamiento que tiene receptáculos para acomodar el dispensador. La estación de acoplamiento tiene puertos de comunicación que permiten la comunicación bidireccional con un ordenador personal. El dispensador tiene múltiples características de seguridad que incluyen mecanismos de bloqueo en la entrada y la salida; y un circuito interno que responde a la señal electrónica de "desactivación" que se origina en el reloj interno del dispensador y el servidor remoto en enlace de comunicación con el dispensador.

55 El documento de patente US2013/226339 divulga sistemas y procedimientos para detectar un posible uso indebido de un medicamento por parte de un usuario. El sistema incluye un ordenador acoplado comunicativamente con un dispositivo de dispensación. El ordenador recibe un patrón de uso de un medicamento por parte del usuario tal como lo indica el dispositivo de dispensación y un resultado de una prueba que se correlaciona con un consumo real del medicamento por parte del usuario. En función del patrón de uso, el ordenador calcula un resultado estimado de una prueba que corresponde a la al menos una prueba predeterminada. En función de la comparación entre el resultado estimado y el resultado de la prueba, se determina si es probable que el usuario haya hecho un uso indebido del medicamento.

60 El documento de patente US2014/297028 divulga un dispositivo portátil, recargable y alimentado por batería que dispensa tiras de medicación de manera controlada. El dispositivo está protegido por contraseña, restringe las dosis, se comunica de manera inalámbrica con un servidor huésped de modo que un médico y un farmacéutico

puedan controlar el dispositivo y pueden destruir la medicación de forma remota si el dispositivo se pierde, es robado o manipulado. El dispositivo puede rastrearse mediante la ubicación GPS. El software puede rastrear el dispositivo, así como la carga de trabajo de un médico para asegurar el cumplimiento de las normas. El dispositivo es un dispositivo automatizado que utiliza electrónica sofisticada para eliminar el elemento humano y obligar al paciente a adherirse a un régimen programado. El dispositivo también simplifica el proceso de monitoreo y seguimiento para el médico. Se elimina el problema de la exposición accidental de los niños. El problema del abuso y el desvío del medicamento se controla y limita de manera efectiva. Nada queda librado a la interpretación humana o la variabilidad en la práctica.

El documento de patente WO2019/038580 divulga un dispensador de medicamentos para suministrar un medicamento a un usuario, comprendiendo el dispensador médico uno o más almacenamientos internos para almacenar uno o más medicamentos; una unidad de dispensación configurada para acceder a dichos uno o más almacenamientos internos y dispensar el medicamento basándose en un protocolo de dispensación predefinido; una unidad de control que comprende una unidad de reconocimiento de usuario, adaptada para recopilar datos de autenticación de usuario; y un módulo de comunicación, configurado para enviar/recibir dichos datos de autenticación de usuario y datos de control de entrega asociados a dicho protocolo de dispensación predefinido a/desde un servidor remoto; en el que dicha unidad de control está configurada para habilitar/deshabilitar dicha unidad de dispensación basándose en dichos datos de autenticación de usuario y dichos datos de control de administración. También se divulga un aparato de recarga de medicamentos para el uso con un dispensador de medicamentos tras la autenticación y validación de su condición de usuario.

Como se indicó anteriormente, la administración de composiciones farmacéuticas sin un control directo de la entidad autorizada responsable de controlar el proceso de administración es la parte de la terapia que se basa únicamente en el sentido de responsabilidad del paciente por su bienestar. La administración no supervisada de composiciones farmacéuticas también es un factor principal que conduce al uso indebido o abuso de composiciones farmacéuticas. También es una de las principales razones por las que las terapias aplicadas no son efectivas, ya que las composiciones farmacéuticas a menudo se administran fuera del esquema planificado por pacientes que no siguen el protocolo asignado.

La invención es tal como se define en las reivindicaciones 1 a 15.

La invención se divulga en el contexto de un sistema que proporciona una forma segura de controlar el esquema de administración, eliminando los problemas existentes en la técnica anterior. El uso de tokens de autorización elimina la necesidad de controlar el tiempo, los medios informáticos de autenticación personal y elimina la necesidad de almacenar datos biométricos personales, recordar contraseñas y procedimientos de autorización complicados.

La invención proporciona un inhalador con una composición farmacéutica en polvo seco que comprende ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como medicamento para su uso en un procedimiento de tratamiento de la depresión mediante administración pulmonar.

En otro aspecto, la invención proporciona un inhalador con ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento de tratamiento de la depresión, en el que la ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable se administra por vía pulmonar como una formulación farmacéutica de polvo seco.

El inhalador de acuerdo con la presente invención proporciona una forma segura de controlar el esquema de administración, eliminando los problemas existentes en la técnica anterior. El uso de tokens de autorización elimina la necesidad de controlar el tiempo, los medios informáticos de autenticación personal y elimina la necesidad de almacenar datos biométricos personales, recordar contraseñas y procedimientos de autorización complicados.

El hecho de proporcionar una autorización segura mediante el uso de un dispositivo personal aprovecha el nuevo patrón de comportamiento que se observa cuando el teléfono móvil es un dispositivo que siempre está presente junto a la persona.

Una ventaja adicional del sistema con un inhalador de acuerdo con la presente invención es proporcionar un sistema que proporciona datos de monitoreo de alta calidad para un médico que se refiere al proceso de administración, eliminando suposiciones encontradas en la técnica anterior de que dispensar un medicamento equivale a una administración adecuada de un medicamento.

Otras ventajas, así como características y modos para llevar a cabo la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la siguiente descripción detallada de una realización preferente, presentada a modo de ejemplo no limitativo, haciendo referencia a las figuras de los dibujos adjuntos, en los que:

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

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;

La Figura 7 muestra la concentración plasmática de esketamina en función del tiempo después de la administración de varias dosis únicas de la composición de polvo seco del Ejemplo 2;

La Figura 8 muestra la concentración plasmática de esketamina en función del tiempo después de la administración de una secuencia de dosis únicas de la composición de polvo seco del Ejemplo 2;

La Figura 9 presenta la distribución de efectos adversos después de la administración de la composición de polvo seco del Ejemplo 2 (PARTE A).

La Figura 10 presenta la distribución de efectos adversos después de la administración de la composición de polvo seco del Ejemplo 2. (PARTE B).

La Figura 11 es un diagrama esquemático de la primera realización del sistema para la administración parenteral supervisada electrónicamente de una composición farmacéutica con un inhalador de acuerdo con la invención;

La Figura 12 es un diagrama esquemático de la señal de control generada por la estación de control para controlar un inhalador de acuerdo con la invención;

La Figura 13 es un diagrama esquemático del inhalador de acuerdo con la invención;

La Figura 14 es un diagrama esquemático del inhalador con una unidad de medición de acuerdo con la invención;

La Figura 15 es un diagrama esquemático de la matriz de clasificación para su uso en el sistema de administración parenteral supervisada electrónicamente de una composición farmacéutica con un inhalador de acuerdo con la invención;

La Figura 16 es un diagrama esquemático del proceso de asignación de un valor de medida de calidad a una propiedad física medida utilizando una matriz de clasificación en el sistema para la administración parenteral supervisada electrónicamente de una composición farmacéutica con un inhalador de acuerdo con la invención;

La Figura 17 es un diagrama esquemático de la segunda realización del sistema para la administración parenteral supervisada electrónicamente de una composición farmacéutica con un inhalador de acuerdo con la invención;

La Figura 18 es un diagrama esquemático de otra realización del inhalador de acuerdo con la invención;

Una realización de la invención es un inhalador con una composición farmacéutica en polvo seco que comprende ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable como medicamento para su uso en un procedimiento de tratamiento de la depresión mediante administración pulmonar, es decir, administración por vía pulmonar.

El inhalador puede contener ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento de tratamiento de la depresión, en el que la ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable se administra por vía pulmonar como una formulación farmacéutica de polvo seco.

Preferentemente, la esketamina, especialmente el clorhidrato de esketamina, se autoadministra por vía pulmonar por un paciente mediante la inhalación de una composición o formulación de esketamina en polvo seco en una secuencia de administraciones que consiste en múltiples dosis individuales (eventos de inhalación), como al menos 3 dosis individuales, cada evento de inhalación consiste en múltiples inhalaciones, como 1, 2, 3 o 4 inhalaciones, preferentemente en 3 o 4 inhalaciones, estando dichas secuencias separadas entre sí por un período de pausa sin ninguna inhalación (período de descanso). Preferentemente, tal secuencia dura al menos 30 minutos, por ejemplo, dura 30 minutos, e incluye 3 secuencias de administración y los períodos de pausa entre ellos son preferentemente iguales, es decir, son períodos de pausa (descanso) de 15 minutos.

Preferentemente, la esketamina, especialmente el clorhidrato de esketamina, se autoadministra por vía pulmonar por un paciente mediante la inhalación de una composición o formulación de esketamina en polvo seco en una secuencia que dura 30 minutos y que consta de 3 dosis únicas (eventos de inhalación), cada evento de inhalación consta de 3 o 4 inhalaciones, en el que cada inhalación corresponde a una dosis nominal de esketamina de 4 mg en la composición o formulación en polvo seco. Dicha composición o formulación se describe en el Ejemplo 2 a continuación. Entre cada evento de inhalación (dosis única) se proporciona un período de descanso sin ninguna inhalación, preferentemente hay dos descansos iguales que duran aproximadamente 15 minutos, es decir, la primera dosis única se administra en el tiempo 0, la segunda dosis única se administra después de aproximadamente 15 minutos y la tercera dosis única se administra a los 30 minutos. Dicha secuencia permite obtener un perfil de concentración plasmática que proporciona una infusión de concentración plasmática a un nivel que tiene un efecto antidepresivo, como se conoce a partir de pruebas de la técnica anterior de infusiones intravenosas.

El término "ketamina" abarca la ketamina racémica y sus enantiómeros esketamina y arketamina, tanto como base libre como sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

En una realización preferente, la ketamina es esketamina.

En otra realización, la ketamina es ketamina racémica.

5 La sal de ketamina farmacéuticamente aceptable preferente es clorhidrato.

En una realización más preferente, la composición comprende clorhidrato de esketamina.

10 En otra realización, la composición comprende clorhidrato de ketamina racémica.

Preferentemente, la ketamina, especialmente la esketamina, tal como el clorhidrato de esketamina, se autoadministra por vía pulmonar por un paciente mediante la inhalación de una composición o formulación de ketamina en polvo seco en una secuencia de administraciones que consiste en múltiples dosis individuales (eventos de inhalación), tal como al menos 3 dosis individuales, cada dosis individual o evento de inhalación que  
15 consiste en múltiples inhalaciones, tal como 1, 2, 3 o 4 inhalaciones, preferentemente en 3 o 4 inhalaciones, estando dichas secuencias separadas entre sí por un período de pausa sin ninguna inhalación (período de descanso). Preferentemente, tal secuencia dura al menos 30 minutos, por ejemplo, dura 30 minutos, e incluye 3 secuencias de administración y los períodos de pausa entre ellas son preferentemente iguales, es decir, son períodos de pausa (descanso) de 15 minutos.

20 Preferentemente, la esketamina, tal como el clorhidrato de esketamina, se autoadministra por vía pulmonar por un paciente mediante la inhalación de una composición o formulación de esketamina en polvo seco en una secuencia que dura 30 minutos y que consta de 3 dosis únicas (eventos de inhalación), cada evento de inhalación que consta de 3 o 4 inhalaciones, en el que cada inhalación corresponde a una dosis nominal de esketamina de 4 mg en la  
25 composición o formulación en polvo seco. Dicha composición o formulación se describe en el Ejemplo 2 a continuación. Entre cada evento de inhalación (dosis única) se proporciona un período de descanso sin ninguna inhalación, preferentemente hay dos descansos iguales que duran aproximadamente 15 minutos, es decir, la primera dosis única se administra en el tiempo 0, la segunda dosis única se administra después de aproximadamente 15 minutos y la tercera dosis única se administra a los 30 minutos. Dicha secuencia permite  
30 obtener un perfil de concentración plasmática que proporciona una infusión de concentración plasmática a un nivel que tiene efecto antidepresivo, como se conoce a partir de pruebas de la técnica anterior de infusiones intravenosas.

35 El término "medicamento" tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva puede utilizarse indistintamente con el término "producto medicinal". Debe entenderse que "medicamento" y "producto medicinal" tienen esencialmente el mismo significado en términos de la invención.

40 El término "depresión resistente al tratamiento o refractaria al tratamiento" (TRD) es bien conocido en la técnica y significa depresión en pacientes que no responden a al menos dos intentos previos de tratamiento antidepresivo adecuado utilizando terapias antidepresivas comúnmente conocidas. El término se describe en general, por ejemplo, en los documentos de patente US8.785.500 y US2015/0056308.

45 El término "trastorno bipolar" es bien conocido en la técnica y significa un trastorno que provoca períodos de depresión y períodos de estado de ánimo anormalmente elevado.

El término "depresión mayor" es bien conocido en la técnica y significa un trastorno caracterizado por al menos dos semanas de bajo estado de ánimo que está presente en la mayoría de las situaciones.

50 En un aspecto, la composición comprende de 2 mg a 100 mg de ketamina calculada como base libre por dosis unitaria nominal.

En una realización particular, la composición comprende de 2 mg a 60 mg de ketamina, especialmente de 2 mg a 40 mg de ketamina, tal como de 3 mg a 15 mg de ketamina, calculados como base libre, por dosis unitaria nominal.

55 En otra realización, la composición además comprende uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en un agente de carga de carbohidratos en una cantidad de 30 a 95% en peso y un agente estabilizante en una cantidad de 0,2 - 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.

60 La composición comprende ketamina, especialmente clorhidrato de esketamina, que tiene un diámetro mediano de partícula d50 de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , tal como 1 a 8  $\mu\text{m}$ , especialmente 3  $\mu\text{m}$ , d10 de 0,2 a 5  $\mu\text{m}$  y d90 de 3 a 35  $\mu\text{m}$ .

65 El tamaño mediano de partícula d50 es un parámetro que se obtiene mediante la técnica de difracción láser con dispersión en seco utilizando un difractómetro láser Sympatec HELOS conectado a un alimentador ASPIROS. Para la medición, la ketamina cruda, especialmente el clorhidrato de esketamina, se dispersa a una presión de 3,0 bar (300 kPa) en una cantidad total de 30 mg por muestra.

## ES 3 019 403 T3

La composición es una formulación de polvo seco para administración mediante inhaladores de polvo seco. Para este fin se pueden utilizar inhaladores de polvo seco convencionales y típicos.

El término "polvo seco" es conocido por un experto en la técnica y debe entenderse de manera convencional en la técnica como una mezcla sólida de partículas que se fluidiza cuando el paciente inhala después de accionar el dispositivo inhalador.

El término "dosis unitaria nominal" se refiere a la dosis de ketamina presente (cargada) en la composición destinada a una administración única. La dosis unitaria nominal puede ser una dosis medida del polvo seco que debe estar lista para que la tome el paciente, contenida en una sola unidad, como una cápsula o un solo compartimento en un blíster, o una dosis que se debe tomar para su administración desde el depósito de polvo seco multidosis.

El término "dosis emitida" se relaciona con la proporción de la dosis unitaria nominal que deja/sale del dispositivo después de la inhalación por parte de un paciente.

La composición o formulación farmacéutica en polvo seco puede comprender otros excipientes farmacéuticos, es decir, uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en un agente de carga de carbohidratos (un vehículo) en una cantidad de 30 a 95% en peso y un agente estabilizante en una cantidad de 0,2 - 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Un agente de carga de carbohidratos adecuado (un portador) puede ser lactosa, D-manitol, glucosa monohidrato, trehalosa, especialmente trehalosa dihidrato, eritritol, dextrosa, maltosa, sorbitol o xilitol. Un agente de carga especialmente conveniente es la lactosa molida, tal como lactosa monohidrato o lactosa anhidra, especialmente lactosa monohidrato, que tiene una granulometría adecuada. La granulometría adecuada se define como tener d<sub>50</sub> de 30 - 200 µm (Sympatec HELOS) como la fracción gruesa principal (especialmente 80 µm). Ejemplos de grados comerciales de lactosa monohidrato adecuados 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 funcionamiento. Tal selección está dentro de las habilidades comunes de una persona experta.

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

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, como leucina. El estabilizador especialmente preferente es el estearato de magnesio.

El estabilizador "perturba" las débiles fuerzas de unión entre las partículas pequeñas y, por lo tanto, ayuda a mantener las partículas separadas, reduce la autoadhesión de las partículas pequeñas y también la adherencia a otras partículas en la formulación si dichas otras partículas están presentes, reduce la adhesión a las superficies internas del inhalador y mejora las propiedades reológicas del polvo: fluidez del polvo.

La cantidad del estabilizador en la composición es de 0,2 - 3% en peso, especialmente 0,8% en peso, con respecto al peso total de la composición.

La composición o formulación se prepara mezclando en un mezclador de alto cizallamiento un agente de carga/vehículo de granulometría adecuada con un estabilizador, y luego agregando ketamina, especialmente clorhidrato de esketamina, de granulometría adecuada y mezclando nuevamente en un mezclador de alto cizallamiento.

Como alternativa, la ketamina, especialmente el clorhidrato de esketamina, de granulometría adecuada, se co-procesa (mezcla) con un estabilizador en un mezclador de alto cizallamiento, y luego se agrega el agente de carga/vehículo y se mezcla nuevamente en un mezclador de alto cizallamiento.

La composición es una formulación de polvo seco para administración mediante inhaladores de polvo seco. Para este fin se pueden utilizar inhaladores de polvo seco convencionales y típicos.

La formulación puede administrarse mediante tres categorías de dispositivos: inhalador de dosis unitaria única en el que cada dosis, como por ejemplo en una cápsula, se carga en el dispositivo antes de su uso; un inhalador de depósito de dosis múltiples en el que un suministro a granel de polvo seco con una pluralidad de dosis se carga previamente en el dispositivo; y un inhalador de dosis múltiples en el que una pluralidad de dosis únicas se sellan individualmente en compartimentos separados, como por ejemplo en una cavidad de blíster, y se descargan cada vez que se activa el dispositivo. Se prefiere el inhalador de dosis múltiples en el que una pluralidad de dosis únicas se sellan individualmente, como por ejemplo en el blíster, y se descargan cada vez que se activa el dispositivo.

En una realización como la definida anteriormente, el medicamento para administración por vía pulmonar es un blíster con una pluralidad de dosis unitarias nominales individuales premedidas y selladas individualmente. Un ejemplo preferente de un inhalador de este tipo es el inhalador tipo Diskus.

- 5 En otra realización como se definió anteriormente, el medicamento para administración por vía pulmonar es una cápsula con una única dosis unitaria nominal.

En otra realización como se definió anteriormente, el medicamento para administración de una dosis única por vía pulmonar es un reservorio de polvo multidosis.

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

- 15 La composición proporciona la fracción de la dosis administrada localmente directamente a los pulmones que es al menos 40%, tal como de 40 a 50%, especialmente de 40% a 60%, especialmente hasta 85%, de la dosis unitaria emitida.

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

- 25 Solo una parte de la dosis emitida llega a los pulmones y, por lo tanto, a la sangre circulante de un paciente como la dosis administrada a los pulmones (también llamada Dosis de Partículas Finas - FPD) o la fracción administrada a los pulmones (también llamada Fracción de Partículas Finas - FPF). Una parte llega al tracto gastrointestinal a través de las vías orofaríngea y oral, es decir, se traga y es accesible para el metabolismo de primera parte no deseado.

- 30 Se ha descubierto sorprendentemente que, a pesar de los problemas bien conocidos con la formulación de polvo seco para inhalación de dosis altas de una sustancia activa para administración pulmonar, se puede obtener una composición de ketamina en dosis alta, uniforme y estable, especialmente clorhidrato de esketamina en polvo seco que, cuando se administra por vía pulmonar, proporciona un nivel terapéutico de ketamina en la sangre circulante de un paciente, es decir, al 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 aproximadamente 100 ng/ml. El nivel terapéutico de ketamina se relaciona con el nivel en la sangre que es eficaz en el tratamiento de la depresión, especialmente el trastorno depresivo mayor, tal como la depresión resistente al tratamiento o refractaria al tratamiento, y puede depender del sujeto, el género, la edad, la severidad de la enfermedad, el tipo de inhalador y puede variar dependiendo de si la ketamina es ketamina racémica o ketamina enantiomérica.

- 40 La fracción de la dosis emitida que llega a los pulmones es sorprendentemente alta, en contraste con las composiciones de inhalación típicas en las que el estándar es que solo entre el 15 y el 20% de la dosis emitida se entrega a los pulmones.

- 45 La fracción de la dosis emitida que llega localmente directamente a los pulmones (también llamada Fracción de Partículas Finas - FPF) se puede determinar utilizando procedimientos y ensayos bien conocidos y convencionales. Dichos procedimientos 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 determinación de la dosis de partículas finas. En particular, el Impactador Farmacéutico de Próxima Generación (NGI) (Aparato E de la Farmacopea Europea) se puede utilizar para evaluar y controlar la distribución aerodinámica del tamaño de partícula (APSD). El aparato NGI es como se presenta en las Figuras 2.9.18.-12 y 2.9.18.-13 en la página 333 de la Farmacopea Europea 9.0.

- 50 La dosis emitida y la dosis y fracción de partículas finas (FPF y FPD) dependen en gran medida de dos factores: la formulación y el 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, el vaso dosificador y 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 requerido para producir una caída de presión de 4 kPa. Este valor se eligió porque es el recomendado por la farmacopea para la caracterización *in vitro* de la dosis emitida desde un DPI. Además, los DPI basados en cápsulas pueden verse limitados por la retención de polvo en la cápsula y el dispositivo, lo que conduce a una reducción en la dosis emitida.

- 60 La prueba de dosis emitida es relativamente sencilla. 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 las partículas de los productos inhalados se mide utilizando la técnica de impactación en cascada de múltiples etapas, en este caso, Impactador de Próxima Generación (NGI). La cantidad recolectada de ingrediente activo se determina además mediante análisis HPLC. Los inhaladores se prueban a un caudal predeterminado y la caída de presión a través del inhalador es de 4,0 kPa, de acuerdo con la Farmacopea Europea.

La captura eficiente de partículas se garantiza recubriendo la superficie de recolección de partículas de cada una de las etapas 1 a 7, así como el MOC y la base del preseparador, con una sustancia de recubrimiento. La copa central del preseparador se llena con el diluyente adecuado.

5 Después de descargar el polvo al NGI (número de actuaciones por impactador  $n = 1$  para un análisis) abriendo 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 realizan las siguientes operaciones:

10 I. Etapas 1 a 7 y MOC. Cada etapa se lava con el diluyente adecuado (extracción de la sustancia activa). La bandeja NGI cargada con las copas en un Copley Gentle Rocker se agita suavemente durante 10 minutos.

II. Adaptador de boquilla. El polvo de inhalación depositado en el adaptador se enjuaga con el diluyente adecuado en un matraz aforado y se somete a sonicación durante 10 minutos.

15 III. Puerto de inducción. El polvo de inhalación depositado en el puerto de inducción se enjuaga con un diluyente adecuado en un matraz volumétrico y se somete a sonicación durante 10 minutos.

20 IV. Preseparador. El polvo para inhalación depositado de estos componentes se enjuaga con un diluyente adecuado en un matraz volumétrico y se somete a sonicación durante 10 minutos.

Finalmente, las muestras recolectadas de cada etapa del impactador se filtran y analizan mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

25 La composición tiene un perfil farmacocinético adecuado de ketamina, en particular de clorhidrato de esketamina, que permite alcanzar una concentración plasmática de ketamina de aproximadamente 50 a 100 ng/ml 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, que se sabe que es eficaz en la depresión y que es bien tolerada.

## 30 Ejemplos

### Procedimiento general de fabricación:

35 Se tamiza una mezcla de lactosa monohidrato y estearato de magnesio 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.

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

### 40 Proceso de llenado al vacío (blísteres):

Para el llenado de blísteres se utiliza un proceso de formación de dosis con tecnología de tambor de vacío. La cavidad del blíster tiene un volumen de entre 15 y 45 mm<sup>3</sup> (especialmente aprox. 30 mm<sup>3</sup>). El polvo que se llena en la cavidad tiene una cantidad de entre 10 y 30 mg (especialmente 23 mg).

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

Presión de vacío: -0 - 500 mBar (0 - 50 kPa), especialmente 50 - 400 mBar (5 - 40 kPa).

Presión de fluidización: - 0,1 - -0,4 Bar (-10 - -40 kPa).

50 Tiempo de fluidización: 50 - 2000 ms, especialmente 50 - 300 ms.

Tiempo de llenado: 50 - 700 ms, especialmente 50 - 400 ms.

Tiempo de sellado: 100 - 600ms.

Las pruebas de sellado de blísteres llenos se realizan al vacío.

55 Finalmente, las tiras blíster se enrollan en el inhalador.

### Proceso de llenado (cápsulas):

60 Las cápsulas que se van a rellenar se colocan en los alvéolos 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 rellenar las cápsulas se coloca en el dosificador, se puede apisonar y se descarga en las cápsulas.

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

65

Rotación: 1- 70 rpm.  
Apisonado alto: 1 - 10 mm.  
Dosificador alto: 1 - 250mm.

5 Finalmente, las cápsulas llenas se montan en el inhalador.

### Polvo seco para inhalación de ketamina en blísteres y cápsulas

10 Las siguientes composiciones han sido preparadas de acuerdo con el procedimiento general anterior en la escala de 0,9 kg.

#### Ejemplo 1

|    | Componente                      | Cantidad (mg/unidad)                       |
|----|---------------------------------|--------------------------------------------|
| 15 | Clorhidrato de esketamina       | 3,45 (corresponde a 2,99 mg de esketamina) |
|    | Monohidrato de lactosa LH200 LP | 19,16                                      |
|    | Estearato de magnesio           | 0,39                                       |

#### Ejemplo 2

|    | Componente                      | Cantidad (mg/unidad)                    |
|----|---------------------------------|-----------------------------------------|
| 20 | Clorhidrato de esketamina       | 4,61 (corresponde a 4 mg de esketamina) |
|    | Monohidrato de lactosa LH200 LP | 18,20                                   |
|    | Estearato de magnesio           | 0,18                                    |

#### Ejemplo 3

|    | Componente                      | Cantidad (mg/unidad)                       |
|----|---------------------------------|--------------------------------------------|
| 30 | Clorhidrato de esketamina       | 5,06 (corresponde a 4,39 mg de esketamina) |
|    | Monohidrato de lactosa LH200 LP | 17,581                                     |
|    | Estearato de magnesio           | 0,359                                      |

35 Se ha encontrado que las composiciones son uniformes de acuerdo con los requisitos de la Farmacopea Europea 2.9.40. El contenido promedio de clorhidrato de esketamina (n=10) se situó en el intervalo del 92,5% al 107,5% de la dosis nominal.

Se ha comprobado que el proceso es escalable hasta una escala de 1,8 kg.

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

Las composiciones de los Ejemplos 1, 2 y 3 se han probado utilizando el Impactador Farmacéutico de Próxima Generación (NGI) (Aparato E de la Farmacopea Europea) de acuerdo con el procedimiento para inhaladores de polvo.

45 Los resultados de las pruebas se presentan en la Tabla 1 a continuación y en la Figura 1 (Ejemplo 1), Figura 2 (Ejemplo 2) y Figura 3 (Ejemplo 3) del dibujo, en las que los diagramas superiores presentan datos de APSD para todo el NGI y los diagramas inferiores presentan datos de APSD para las etapas 1 a 7 y MOC. Se utilizan las siguientes abreviaturas para los resultados de las pruebas:

- 50 MA: adaptador de boca  
T: Puerto de inducción  
PS: Preseparador  
S1-S7: etapas del NGI  
55 MOC: colector de microorificios  
ISM: masa dimensionada por el impactador; masa que ingresa al impactador excluyendo las partes que no tienen dimensionamiento  
MMAD (µm): diámetro aerodinámico mediano másico. Se define como el diámetro en el que el 50% de las partículas en masa son más grandes y el 50% más pequeñas.  
60 GSD: desviación estándar geométrica. Medida de la dispersión de una distribución aerodinámica del tamaño de partículas.  
FPF - fracción de partículas finas (%)  
FPD - dosis de partículas finas

65

**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 el Impactador (mg)      | 1,07  | 2,15  | 2,06  |
| Masa Total en el Sistema (mg)         | 1,87  | 3,32  | 3,70  |
| Masa en el Impactador/Actuación (mg)  | 1,07  | 2,15  | 2,06  |
| Masa en el Sistema/Actuación (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   |

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

- 5 La composición demostró una homogeneidad adecuada y un nivel muy alto de fracciones de partículas finas, con:

FPF > 49%, FPD: 1,0 mg; y dosis emitida: 2,3 mg, para el Ejemplo 1  
 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.

10

#### Polvo seco para inhalación de esketamina en cápsulas

Las siguientes composiciones han sido preparadas de acuerdo con el procedimiento general anterior en la escala de 0,9 kg.

15

#### Ejemplo 4

20

| Componente                      | Cantidad (mg/unidad)                       |
|---------------------------------|--------------------------------------------|
| Clorhidrato de esketamina       | 5,00 (corresponde a 4,34 mg de esketamina) |
| Monohidrato de lactosa LH200 LP | 19,8                                       |
| Estearato de magnesio           | 0,2                                        |

#### Ejemplo 5

25

| Componente                      | Cantidad (mg/unidad)                        |
|---------------------------------|---------------------------------------------|
| Clorhidrato de esketamina       | 10,00 (corresponde a 8,67 mg de esketamina) |
| Monohidrato de lactosa LH200 LP | 39,6                                        |
| Estearato de magnesio           | 0,4                                         |

30

**Ejemplo 6**

|   | <b>Componente</b>               | <b>Cantidad (mg/unidad)</b>                  |
|---|---------------------------------|----------------------------------------------|
| 5 | Clorhidrato de esketamina       | 20,00 (corresponde a 17,34 mg de esketamina) |
|   | Monohidrato de lactosa LH200 LP | 79,2                                         |
|   | Estearato de magnesio           | 0,8                                          |

**Distribución Aerodinámica del Tamaño de Partícula (APSD)** de las composiciones de los Ejemplos 4, 5 y 6.

10 Las composiciones de los Ejemplos 4, 5 y 6 se han probado utilizando el Impactador Farmacéutico de Próxima Generación (NGI) (Aparato E de la Farmacopea Europea) de acuerdo con el procedimiento para inhaladores de polvo.

15 Los resultados de las pruebas se presentan en la Tabla 2 a continuación y en la Figura 4 (Ejemplo 4), Figura 5 (Ejemplo 5) y Figura 6 (Ejemplo 6) del dibujo, donde los diagramas superiores presentan datos de APSD para todo el NGI y los diagramas inferiores presentan datos de APSD de las etapas 1 a 7 y 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 el Impactador (mg)      | 2,97  | 5,03  | 10,45 |
| Masa Total en el Sistema (mg)         | 3,98  | 7,30  | 15,49 |
| Masa en el impactador/Actuación (mg)  | 2,97  | 5,03  | 10,45 |
| Masa en el Sistema/Actuación (mg)     | 3,98  | 7,30  | 15,49 |
| FPD $\leq$ 5,0 mcm (mg) de esketamina | 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   |

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

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

25 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.

30 La composición farmacéutica en polvo seco proporcionó una dosis emitida de clorhidrato de esketamina a un nivel de hasta el 97%, tal como hasta el 85% de la dosis nominal y al menos el 40% de la fracción de partículas finas

(fracción administrada a los pulmones) para la dosis emitida de esketamina.

### Ejemplo 7

#### 5 Farmacocinética de polvo seco de esketamina inhalado en voluntarios sanos

La formulación en polvo seco de clorhidrato 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).

Una inhalación de formulación en polvo seco contenía 4,6 mg de clorhidrato de esketamina, correspondientes a 4 mg de base libre de esketamina y excipientes 18,22 mg de lactosa monohidrato y 0,18 mg de estearato de magnesio.

Una dosis única fue un evento de inhalación que consistía en 1 a 6 inhalaciones, 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 en un solo centro, el medicamento se administró en una dosis única una vez al día (hasta 6 inhalaciones consecutivas) a 18 sujetos voluntarios sanos. Los sujetos se dividieron en 6 cohortes, cohortes que recibieron 1, 2, 3, 4, 5 o 6 inhalaciones en una dosis única (eventos de inhalación), respectivamente.

La recolección de muestras de sangre para la determinación de la concentración de esketamina y esnorketamina y el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se realizó hasta 24 horas después del inicio de la prueba.

El objetivo del estudio fue determinar la cantidad de inhalaciones necesarias para obtener una concentración plasmática similar a la suficiente para lograr el efecto antidepresivo, como ocurre con una infusión intravenosa de 0,20 mg/kg durante 40 minutos. Se puede predecir, sobre la base de los datos de la literatura, que esto corresponde a una concentración a los 40 minutos de infusión de entre aproximadamente 60 y 100 ng/ml. También se pretendía determinar el número de inhalaciones que permiten evitar un pico brusco de concentración plasmática que se considera un factor importante que induce efectos psicomiméticos y disociativos adversos.

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 después de la administración de varias dosis únicas de la composición de polvo seco del Ejemplo 2. Como se puede apreciar, el número de inhalaciones que permite obtener una concentración plasmática de esketamina suficiente para el efecto antidepresivo y sin un pico agudo de dicha concentración se determinó en 1 a 4 inhalaciones, correspondientes a 4 a 16 mg de dosis nominal de base libre de esketamina.

Por lo tanto, para la siguiente Parte B de la prueba se seleccionó una dosis única (evento de inhalación) que consta de 1 a 4 inhalaciones.

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 cada cohorte (es decir, cada dosis única consistía en 1, 2, 3 o 4 inhalaciones, respectivamente) en un día en la secuencia de administración que consistía en tres administraciones de dosis única (evento de inhalación) en un período de 30 minutos. Entre los eventos de inhalación hubo períodos de descanso de 15 minutos, es decir, la primera dosis única se administró a los 0 min, la segunda dosis única se administró a los 15 min y la tercera dosis única se administró a los 30 min.

El objetivo de la Parte B fue investigar las propiedades farmacocinéticas de la esketamina siguiendo diferentes esquemas de dosificación en sujetos sanos y determinar el esquema que permite alcanzar la concentración plasmática adecuada a lo largo del tiempo para imitar la infusión intravenosa de 40 minutos (parte B).

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 después de la administración de varias dosis únicas de la composición en polvo seco del Ejemplo 2 en una secuencia de 3 administraciones de dosis únicas durante 30 minutos. La Figura 8 muestra también (el área entre dos líneas negras en negrita) una simulación de la concentración plasmática de esketamina después de una infusión intravenosa de 0,2 mg/kg durante 40 minutos.

Como se puede observar en la Figura 8, la secuencia de administración de 3 dosis únicas consistentes en 3 o 4 inhalaciones permitió obtener un perfil de concentración plasmática que imita bastante bien la infusión intravenosa de esketamina al nivel correspondiente al efecto antidepresivo.

Tanto en la Parte A como en la Parte B del estudio, los efectos adversos fueron controlados y evaluados por un psiquiatra. El resumen de los efectos adversos se presenta en la Figura 9. Como se puede apreciar, no se observaron efectos graves, y todos los efectos adversos se evaluaron como leves y ocasionalmente moderados.

Los efectos psicomiméticos fueron transitorios y duraron hasta 30 minutos después de la administración. No hubo interrupciones debido a efectos adversos o toxicidad.

Lo anterior demuestra que la administración pulmonar de esketamina, es decir, directamente a los pulmones, es una forma prometedora de tratar la depresión, en particular la TRD, mediante la autoadministración conveniente por parte del paciente. El perfil de concentración plasmática es bastante uniforme, coherente con un perfil objetivo y seguro para la administración crónica.

El sistema para la administración supervisada electrónicamente de una composición farmacéutica con un inhalador de acuerdo con la presente invención se describe en una realización no limitante relacionada con un inhalador de polvo seco utilizado en la terapia de una depresión resistente a fármacos.

El sistema para la administración parenteral supervisada electrónicamente de una composición farmacéutica con un inhalador de acuerdo con la presente invención comprende un medio de comunicación digital, un terminal de control para una entidad autorizada y un inhalador para la administración de una composición farmacéutica. Preferentemente, un inhalador puede estar provisto de sensores para medir al menos una propiedad física que caracteriza el proceso de administración desde una perspectiva del interior del inhalador, y además un sistema puede comprender una estación de procesamiento que está adaptada para convertir el valor físico medido y convertirlo en una medida de calidad del proceso de administración.

En la realización del sistema presentada en la Figura 11 un sistema **1** comprende varios nodos: un terminal de control **100** para una entidad autorizada, una estación de procesamiento **200** y un inhalador **400** para la administración de una composición farmacéutica, junto con un dispositivo móvil **300** del paciente. Los medios de comunicación se representan simbólicamente mediante flechas que son elementos del sistema de comunicación capaces de establecer un enlace de comunicación entre los nodos del sistema, preferentemente un enlace de comunicación encriptado seguro con un uso de protocolos de encriptación TLS/SSL.

Un medio de comunicación puede ser cualquier medio de comunicación estándar de comunicación digital conocido en la técnica capaz de transmitir tramas de mensajes entre nodos del sistema, esto incluye sistemas de comunicación por cable, inalámbricos, terrestres o satelitales que admitan protocolos de comunicación de Internet TCP/IP. El medio de comunicación también cubre sistemas de comunicación de campo cercano, como NFC, Bluetooth, etc. Estos son particularmente adecuados para establecer un enlace de comunicación entre el dispositivo móvil **300** de un paciente y el inhalador **400**.

El dispositivo móvil **300** es un teléfono móvil, una tableta electrónica, un reloj electrónico, una pulsera o cualquier otro dispositivo portátil o ponible con una interfaz de usuario, memoria, medios de procesamiento y medios de comunicación. El dispositivo móvil debe estar provisto de datos de identificación únicos que permitan distinguir este dispositivo de otros dispositivos.

En la primera realización, un terminal de control **100** es un terminal informático provisto de una interfaz de usuario que permite la interacción de la entidad autorizada con el terminal de control **100**. La entidad autorizada puede ser un médico que ha seleccionado un tratamiento particular para el paciente que necesita implementarse con un uso del inhalador **400** de acuerdo con la invención que forma parte del sistema **1**. Sin embargo, la entidad autorizada también puede ser una institución o varias instituciones dentro del sistema local de atención sanitaria. Por ejemplo, la entidad autorizada puede estar compuesta por un médico que selecciona el tratamiento para un paciente mediante la emisión de una receta regular, un farmacéutico que trabaja en una farmacia que va a emitir el inhalador al paciente o una empresa farmacéutica que fabrica inhaladores cargados con la composición farmacéutica. La característica común de la entidad autorizada es que al menos una persona dentro de la entidad tiene una autorización para calificar al paciente identificado particular para terapia con un uso de la composición farmacéutica distribuida dentro del inhalador **400**, y hay al menos un terminal que está generando una señal de control **5** con un esquema de administración **11** y un token de autorización **12** para asignar a un dispositivo móvil del paciente **300**. Preferentemente, la entidad de autorización puede ser una persona, por ejemplo, un médico que emite una receta, sin embargo, una entidad de autorización distribuida de la funcionalidad descrita anteriormente es igualmente factible.

La Figura 12 muestra la señal de control **5**, la señal de control **5** se genera cuando se selecciona el esquema de administración **11** para el paciente. La señal de control **5** comprende unos datos de identificación únicos **10** de la señal de control, con un esquema de administración **11** y un token de autorización **12** para asignar a un dispositivo móvil del paciente, y un bloque de seguridad **13**. Al generar tanto los datos correspondientes a un esquema de administración **11** como el token de autorización **12** para el dispositivo móvil **300**, el sistema **1** se simplifica porque se requiere que la entidad autorizada se comunique únicamente con el dispositivo móvil **300**. No es necesario que la entidad autorizada se comunique adicionalmente con el dispositivo médico **400** directamente. Al proporcionar los datos correspondientes a un esquema de administración **11** y el token de autorización **12** en la misma señal, el sistema **1** se simplifica porque solo se requiere una señal **5**.

Los datos de identificación **10** pueden ser un código de identificación de la señal de control **5** o un encabezado de identificación de señal que comprende una marca de tiempo, un número de serie de la señal de control, un número de prescripción, etc. La función principal del bloque de identificación **10** es identificar de forma única un evento de generación de una señal de control **5**.

El esquema de administración **11** es parte de la señal de control **5**, que identifica la composición farmacéutica y los parámetros de administración prescritos para el paciente. El esquema de administración **11** puede ser simplemente un identificador de la terapia estándar aprobada, o un conjunto de datos que indican la composición farmacéutica, el régimen de administración, la dosis, etc., o puede ser un conjunto de datos que identifican la composición farmacéutica mientras que el esquema de administración se personaliza de acuerdo con las necesidades terapéuticas del paciente. Preferentemente, el terminal de control **100** está provisto de una función de verificación cruzada que verifica de forma cruzada los parámetros personalizados del esquema de administración con los intervalos aprobados.

El token de autorización **12** es parte de la señal de control que es exclusiva de la señal de control y representa la aprobación para utilizar la composición farmacéutica prescrita por el paciente. Puede ser un número de serie o un código hash exclusivo de la aprobación otorgada. El token de autorización puede ser un código electrónico puro o puede tener una forma física de una pegatina o etiqueta provista de una insignia legible por los dispositivos móviles, por ejemplo, un código 3D, un código 2D, un código QR o una etiqueta NFC. Por lo tanto, el token de autorización **12** puede proporcionarse por separado de la señal de control **5**.

El bloque de seguridad **13** comprende datos que permiten verificar la integridad de la señal de control **5**, y que permiten identificar la entidad autorizada que emitió la señal de control **5**. Este puede ser un bloque que comprende un certificado digital de la autoridad autorizada que generó la señal de control **5**, y un bloque hash generado para la señal de control **5** con un uso del certificado digital. El bloque de seguridad puede implementar cualquier sistema de control de integridad factible.

Preferentemente, la señal de control **5** está encriptada, y el medio de comunicación implementa canales de comunicación seguros como, por ejemplo, con el uso de los protocolos y esquemas de encriptación conocidos.

La señal de control **5** puede ser un único paquete/mensaje de datos o una colección de paquetes o mensajes independientes vinculados de una manera que proporcione su integridad y funcionalidad como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, el esquema de administración **11** puede ser uno de varios esquemas de administración estándar diferentes almacenados en la memoria del inhalador **400** con sus identificadores, mientras que la señal de control **5** generada por el médico comprende únicamente un identificador que señala los esquemas de administración que se van a aplicar. Alternativamente, una señal de control **5** es generada por un farmacéutico basándose en una prescripción emitida por un médico, e incluye un identificador del esquema de administración y un token de autorización emitido por la compañía farmacéutica que es responsable de fabricar la composición farmacéutica dentro del inhalador.

Cuando un médico habilita a un paciente para el tratamiento con una composición farmacéutica a través de un inhalador de acuerdo con la invención, se selecciona el esquema de administración. De este modo, se está creando el primer elemento de la señal de control **5**. En este momento, el médico puede emitir una receta para el inhalador **400** para que se recoja en la farmacia o, alternativamente, puede proporcionar al paciente el inhalador **400**. En el momento en que se proporciona el inhalador **400** al paciente, el token de autorización **12** se asigna al dispositivo móvil **300** del paciente. Alternativamente, el token de autorización **12** se asigna al dispositivo móvil **300** de un paciente cuando el médico emite la receta para un inhalador **400**.

La asignación del token de autorización **12** al dispositivo móvil **300** comprende una etapa de transferencia del token de autorización **12** a la memoria del dispositivo móvil **300**. Esta transferencia puede adoptar varias formas, por ejemplo, escaneando un código QR con un token de autorización generado por la compañía farmacéutica mediante la cámara del dispositivo móvil que es decodificado posteriormente por el software del dispositivo móvil **300** y almacenado en la memoria del dispositivo móvil **300**. Además, la asignación del token de autorización **12** al dispositivo móvil **300** comprende una etapa de transferencia del token de autorización **12** junto con datos de identificación del dispositivo móvil **300** a la entidad autorizada que emitió una señal de control **5**.

Para llevar a cabo las etapas de asignación, el dispositivo móvil **300** del paciente necesita estar provisto de una aplicación de software que permita transferir el token de autorización **12** a la memoria del dispositivo móvil y además comunicar el token de autorización **12** con los datos de identificación del dispositivo móvil **300** a la estación de procesamiento **200** de la entidad autorizada responsable de generar una señal de control **5**. La estación de procesamiento **200** asigna el token de autorización **12** al dispositivo móvil **300** utilizando los datos de identificación de un dispositivo móvil, vinculando el dispositivo móvil **300** con el token de autorización **12**. La estación de procesamiento **200** genera una confirmación de asignación de un dispositivo móvil **300** con el token de autorización **12** y envía de vuelta esta confirmación al dispositivo móvil **300**. El dispositivo móvil **300** también está adaptado para recibir desde una estación de procesamiento **200** una confirmación de asignación del token de autorización

12 al dispositivo móvil 300.

El inhalador 400 de acuerdo con la presente invención, como se muestra en la Figura 13, comprende una unidad de comunicaciones 401, una unidad de procesamiento 402 que comprende un reloj, una unidad de bloqueo controlado 403, una unidad de memoria 404, un dispositivo de almacenamiento de composición farmacéutica 410 y una unidad de administración de composición farmacéutica 411. Como se muestra en la Figura 14, el inhalador 400 está provisto preferentemente de una unidad de medición 405 que está provista de un sensor adaptado para medir una propiedad física del proceso de administración de la composición farmacéutica. La unidad de sensor 405 puede comprender un micrófono, y la propiedad física medida puede ser una amplitud de una onda de sonido. El micrófono puede colocarse dentro de la cámara de mezcla en la que una composición farmacéutica en polvo seco se mezcla con aire durante la inhalación.

El inhalador 400 es un dispositivo precargado con una composición farmacéutica y adaptado para administrar la composición farmacéutica en dosis predeterminadas. Preferentemente, el inhalador 400 es un inhalador sellado. Esto significa que no permite rellenar, abrir o modificar el contenido de la unidad de almacenamiento 410 para una composición farmacéutica. Alternativamente, el inhalador 400 está adaptado para permitir reemplazar el contenido de la unidad de almacenamiento 410 de manera controlada.

Un paciente que recibió el inhalador 400 y al que se le asignó el token de autorización 12 al dispositivo móvil 300 del paciente, registra en el inhalador 400 el token de autorización 12 asignado al dispositivo móvil 300.

El registro del token de autorización 12 asignado al dispositivo móvil 300 significa transferir el token de autorización 12 asignado al dispositivo móvil 300 del paciente a la memoria del inhalador 400. Alternativamente, el inhalador 400 registra una confirmación de que el token de autorización 12 ha sido asignado al dispositivo móvil 300 del paciente. Esto se puede realizar a través de los medios de comunicación que establecen un canal de comunicación entre el inhalador 400 y el dispositivo móvil 300. Preferentemente, el canal de comunicación es un canal de comunicación de campo cercano o de intervalo cercano o el canal de comunicación permite la medición de la distancia entre el dispositivo móvil 300 y el inhalador 400.

En respuesta al registro del token de autorización 12 asignado al dispositivo móvil 300 con el inhalador 400, el inhalador 400 procesa el esquema de administración 11. Procesar el esquema de administración significa que el inhalador 400 convierte el esquema de administración 11 en un esquema de administración activo y permite la administración de las dosis de una composición farmacéutica en una ventana de tiempo indicada por el esquema de administración 11. Para seguir los esquemas de administración, el inhalador 400 está provisto de unos medios de bloqueo controlados 403 que bloquean de manera efectiva la transferencia de una dosis de la composición farmacéutica desde el almacenamiento 410 a la unidad de administración 411, y al recibir una señal de control de la unidad de procesamiento 402 permite la transferencia de una dosis de la composición farmacéutica desde el almacenamiento 410 a la unidad de administración 411.

Los medios de bloqueo 403 comprenden, por ejemplo, una válvula, pasador, perno, relé, llave, interruptor usualmente cerrado o cualquier forma de actuador que esté en una posición de bloqueo que bloquee la transferencia de una dosis de la composición farmacéutica desde el almacenamiento 410 a la unidad de administración 411, y puede estar posicionado en una posición abierta que permita la administración de la composición farmacéutica en respuesta a una señal de control de la unidad de control 402. Los medios de bloqueo 403 están usualmente cerrados (tipo usualmente cerrados) y se abren únicamente de acuerdo con el esquema de administración activo 12. Los medios de bloqueo controlados 403 pueden comprender una unidad de accionamiento y un elemento de accionamiento activo que bloquee la transferencia de una dosis de la composición farmacéutica en polvo seco desde el almacenamiento 410 a la unidad de administración 411. El elemento de accionamiento en un estado de bloqueo puede bloquear la transferencia de una dosis de la composición farmacéutica desde el almacenamiento 410 a la unidad de administración 411, y en una posición abierta permite la administración de la composición farmacéutica en respuesta a una señal de control de la unidad de control 402. Al recibir una señal de control de la unidad de procesamiento 402 El elemento de accionamiento puede moverse a un estado abierto y permitir la administración de la composición farmacéutica.

Además, el inhalador 400 está adaptado de tal manera que unos medios de bloqueo controlados 403 permiten la administración de una composición farmacéutica almacenada en el almacenamiento 410 únicamente de conformidad con el esquema de administración 11 y en presencia del dispositivo móvil 300 del paciente con el token de autorización 12 asignado al mismo. La presencia del dispositivo móvil 300 del paciente se entenderá como la proximidad del dispositivo móvil 300 al inhalador 400, es decir, la distancia entre estos dos dispositivos es inferior a 10 metros, preferentemente inferior a 5 m, lo más preferentemente inferior a 2 m. Al proporcionar al dispositivo móvil 300 el token de autorización 12 y requerir que el dispositivo móvil 300 esté presente, el sistema 1 es más seguro que los sistemas que requieren que el paciente se autentique directamente en el dispositivo médico 400. Esto se debe a que la composición farmacéutica se puede administrar solo cuando el dispositivo móvil 300 está presente, en lugar de requerir solo la presencia del dispositivo médico 400. Como resultado, el sistema 1 es seguro incluso si una persona no autorizada tiene el dispositivo médico 400 y la contraseña del paciente, por

ejemplo.

Por lo tanto, el inhalador **400** está adaptado para comprobar la presencia del dispositivo móvil **300** en la proximidad del inhalador **400**. Esto se puede lograr mediante varios procedimientos, por ejemplo, utilizando un medio de comunicación de corto alcance. En dicha solución, una falta de conexión de comunicación entre el inhalador **400** y el dispositivo móvil **300** se entiende como una posición fuera del alcance de los dos, por lo tanto, la distancia entre los dos dispositivos es mayor que la esperada.

Alternativamente, el inhalador **400** está provisto de un telémetro que determina activa o pasivamente la distancia entre el inhalador **400** y el dispositivo móvil **300**, por ejemplo, un telémetro láser, un telémetro acústico, un sistema de medición de retardo de tiempo, telémetros de cambio de fase, etc.

Si la distancia entre el dispositivo móvil **300** y el inhalador **400** es mayor que el límite prescrito, esto hace que una de las condiciones para la administración de la composición farmacéutica no se cumpla, por lo tanto, la unidad de procesamiento **402** no envía una señal de control al medio de bloqueo controlado **403**, esto no permite la administración de la composición farmacéutica. La administración de la composición farmacéutica es posible solo cuando se cumplen ambas condiciones, es decir:

- a) el reloj de la unidad de control **402** indica el momento en que cae dentro de la ventana de tiempo de administración de una dosis de acuerdo con el esquema de administración activo **11**, y
- b) el dispositivo móvil **300** del paciente con el token de autorización asignado **12** se encuentra en la proximidad del inhalador **400**.

El sistema **1**, al combinar estas dos condiciones, proporciona una forma eficaz de controlar el abuso y el uso indebido de la composición farmacéutica. En primer lugar, la asignación del token de autorización **12** al dispositivo móvil **300** del paciente garantiza que el inhalador **400** pueda ser activado únicamente por la persona autorizada. Esto se debe a un nuevo fenómeno observado que vincula fuertemente a la persona con un dispositivo móvil a nivel emocional.

Como se muestra en la Figura 14, el inhalador **400** está provisto preferentemente de una unidad de medición **405** que está provista de un sensor adaptado para medir una propiedad física del proceso de administración de la composición farmacéutica. La propiedad física del proceso de administración de la composición farmacéutica medida dentro del inhalador **400** durante el proceso de administración es una presión de aire, intensidad de sonido, magnitud de vibración o cualquier combinación de dichas propiedades físicas. Esta medición del proceso físico interno que ocurre dentro del inhalador permite obtener información que confirma que se ha administrado la dosis e información sobre la calidad del proceso de administración, es decir, si este proceso fue correcto o fallido. La información sobre el hecho de que se ha administrado la dosis y sobre la calidad del proceso de administración es información valiosa que puede evaluar el cumplimiento del paciente con el esquema de administración y la calidad del desempeño del paciente cuando el proceso de administración requiere la participación activa del paciente, como es el caso de los inhaladores de polvo seco cuando la composición farmacéutica es excitada por el aire inhalado por el paciente. La calidad de dicho proceso depende del flujo de aire generado por el paciente al tomar una dosis.

Los datos recopilados durante el proceso de administración se comunican a la estación de procesamiento **200** de la entidad autorizada. La estación de procesamiento **200** está adaptada para convertir los datos de conversión que representan la propiedad física medida en una medida de calidad del proceso de administración. Preferentemente, la medida de calidad es un valor de un índice abstracto como 0 o 1, o una calificación compuesta por números naturales entre 0 y 10, o cualquier otra medida de valor que sea capaz de representar la calidad del proceso de administración. Este valor puede calcularse en base a una función basada en una variable única o multivariable, ecuación diferencial o conjunto de ecuaciones, alimentada por valores medidos de la propiedad o propiedades físicas en el dominio del tiempo, dominio de la frecuencia o en cualquier transformación adecuada formada.

Preferentemente, el valor de la medida de calidad se selecciona en base a observaciones heurísticas que permiten asignar el valor de la medida de calidad al patrón que es una representación de la propiedad física medida en el dominio del tiempo o el dominio de la frecuencia. Preferentemente, dentro de un proceso de observaciones heurísticas, se produce una matriz de clasificación **500** como se muestra en la Figura 15. La matriz de clasificación **500** comprende un conjunto de campos que comprenden patrones **420** que representan valores medidos de la propiedad física como se explicó anteriormente. Los campos en la matriz de clasificación están organizados en dos áreas divididas por un borde sólido **501**, cada patrón recibido tiene una medida de calidad asignada del proceso de administración. No se requiere una organización de campos en la matriz de clasificación en dos áreas separadas con diferentes valores de calidad, la matriz de clasificación **500** puede estar dispersa y los campos no necesitan crear áreas continuas con límites sólidos. La matriz de clasificación **500** funciona siempre que todos y cada uno de los campos de la matriz **502** con un patrón específico tengan un valor de calidad asignado. Por ejemplo, el campo **503** tiene un valor de calidad asignado **504** de 0 y el campo **505** tiene un valor de calidad asignado **506** de 1.

La Figura 16 muestra el proceso de obtención de un valor de medida de calidad a partir de la matriz de clasificación **500** para un patrón **420** medido dentro del inhalador **400**. El patrón **420** que representa valores medidos de la propiedad física se compara con patrones en campos de la matriz de clasificación **500** para establecer una medida de similitud. La medida de similitud se selecciona utilizando procedimientos conocidos para establecer una similitud, como el error cuadrático medio, los mínimos cuadrados, etc. El patrón en la matriz de clasificación **500** para el que se identifica la mejor medida de similitud, por ejemplo, para el que el error cuadrático medio es el más pequeño, se considera el que mejor se ajusta y el valor de calidad **510** asignado a este campo se devuelve en el resultado de este proceso. Este proceso puede describirse como la regla de mejor ajuste para seleccionar un valor de una medida de calidad.

La estación de procesamiento **200** está adaptada para comunicar el valor **510** de la medida de calidad del proceso de administración al terminal de control **100** cuando el terminal de control **100** es operado por el médico que ha calificado al paciente para el tratamiento con una composición farmacéutica. El terminal de control está adaptado para presentar la medida de calidad recibida del proceso de administración de la composición farmacéutica al médico o entidad autorizada utilizando la interfaz de usuario. Este bucle de retroalimentación permite evaluar el cumplimiento del paciente con un esquema de administración. Dicha información se puede utilizar para modificar el esquema de administración de la composición farmacéutica actual o cambiar a una composición farmacéutica diferente si un tratamiento actual carece de efecto, aunque la administración de la composición farmacéutica fue correcta.

La estación de procesamiento **200** devuelve preferentemente el valor **510** de la medida de calidad del proceso de administración al dispositivo móvil **300** del paciente, lo que mejora el autocontrol del paciente y apoya la motivación del paciente al confrontarlo con una medida de calidad. Todos estos factores mejoran el cumplimiento del paciente con un esquema de administración y tienen un efecto terapéutico positivo.

Preferentemente, la estación de procesamiento **200** se selecciona de un grupo de dispositivos de procesamiento que comprenden un teléfono móvil, un ordenador personal, un ordenador central, un sistema informático en la nube o cualquier combinación de dichos dispositivos informáticos con capacidades de comunicación, procesamiento y almacenamiento adecuadas para procesar señales digitales y manejar operaciones de bases de datos, con un acceso controlado. Como se describió anteriormente, la estación de procesamiento **200** realiza dos funciones dentro del sistema. La estación de procesamiento **200** asigna tokens de autorización a los dispositivos móviles del paciente y, además, la estación de procesamiento **200** convierte la propiedad física medida en una medida de calidad de un valor que representa la calidad del proceso/evento de administración de la composición farmacéutica.

Al disponer de un sistema para la administración parenteral supervisada electrónicamente de una composición farmacéutica, se obtiene un nuevo procedimiento para el tratamiento de una enfermedad en un paciente que lo necesita. El procedimiento comprende la autoadministración parenteral de una composición farmacéutica por parte de dicho paciente a través de un dispositivo médico de una manera dictada y controlada de forma remota de acuerdo con un esquema de autoadministración **11** prescrito por el médico tratante, en presencia de un dispositivo móvil **300** del paciente con un token de autorización **12** asignado al mismo, en el que dicho dispositivo médico se opera de conformidad con el esquema de autoadministración **11** a través de unos medios de bloqueo controlados **403** adaptados para permitir la administración de una composición farmacéutica únicamente de conformidad con el esquema de administración **11** en presencia de un dispositivo móvil **300** del paciente con el token de autorización **12** asignado al mismo.

El proceso de administración se permite mediante los medios de bloqueo controlados **403** únicamente con el cumplimiento del esquema de administración y en presencia de un dispositivo móvil **300** del paciente con el token de autorización **12** asignado al mismo. Estos dos niveles de control delegan la supervisión sobre la administración de la composición farmacéutica al sistema electrónico.

Dado que la administración está protegida por los medios de bloqueo controlados **403** contra el uso indebido o abuso por parte del paciente o de una tercera persona, se puede aplicar de forma segura a una gama de sustancias que en el pasado requerían la supervisión personal de personal calificado.

En la segunda realización, como se muestra en la Figura 17, el sistema **1** comprende una estación de procesamiento **200** adaptada para transmitir la señal de control al inhalador, y en el que el inhalador recibe la señal de control con el esquema de administración desde la estación de procesamiento en respuesta al registro del token de autorización con el inhalador. Esta ruta alternativa puede ser más conveniente en los países en los que los médicos no tienen un ordenador o las redes de comunicación no ofrecen la estabilidad requerida para generar el token de autorización al calificar al paciente para el tratamiento. Este esquema también se puede aplicar cuando se necesita liberar a los médicos de tareas administrativas.

La segunda realización del sistema proporciona el mismo nivel de seguridad y es igualmente robusta frente a interferencias de terceros. En la segunda realización, la estación de procesamiento **200** asume una función de comunicación de la estación de control **100**. Un canal de comunicación entre la estación de control **100** y la estación

de procesamiento **200** puede ser de un carácter diferente al canal de comunicación establecido entre la estación de procesamiento **200** y el dispositivo móvil **300**.

La Figura 18 muestra otra realización del inhalador **400** de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de la depresión. Este inhalador comprende un depósito **410** que contiene un blíster de una monodosis de una composición farmacéutica en polvo seco. En esta realización, una composición farmacéutica es una esketamina en forma de una composición en polvo seco. El inhalador **400** comprende también una unidad de administración **411**. La unidad de administración **411** está provista de una cámara de mezcla y canales de flujo de aire. La unidad de administración **411** está controlada por el asa de carga **412**, tirando del asa **412** se libera la dosis de una composición farmacéutica en polvo seco en la cámara de mezcla de la unidad de administración **411**. Cuando la dosis de la composición farmacéutica en polvo seco está en la cámara de mezcla, el inhalador **400** está listo para que el paciente lo use.

La Figura 18 muestra el inhalador **400** de acuerdo con la invención provisto de un módulo de control que comprende un medio de comunicación **401**, un medio de control **402**, un medio de bloqueo **403**, una memoria **404** y, preferentemente, una unidad de medición **405**.

La Figura 18 muestra el inhalador **400** en la configuración cerrada adecuada para el almacenamiento o el transporte. En esta configuración, el inhalador **400** no permite la administración de la composición farmacéutica. Para abrir el inhalador **400** en la configuración abierta, es necesario girar la unidad de almacenamiento **410** y la unidad de administración **411** hacia afuera del módulo de control. En la configuración cerrada, la unidad de administración **411** está cubierta por el módulo de control que bloquea el acceso a la unidad de administración **411**. Al girar la unidad de almacenamiento **410** y la unidad de administración **411** hacia afuera del módulo de control, la unidad de administración **411** queda expuesta al paciente. En la configuración cerrada, los medios de bloqueo **403** impiden la rotación del depósito **410** con la unidad de administración **411**. Los medios de bloqueo **403** en forma de perno se extienden hacia un canal en el que se desplaza el asa **412** cuando el depósito **410** y la unidad de administración **411** giran durante la conversión del inhalador **400** de la configuración cerrada a la configuración abierta. Los medios de bloqueo **403** bloquean de manera efectiva el giro del depósito **410** y la unidad de administración **411**; de esta manera, los medios de bloqueo **403** no permiten que el inhalador se convierta a la configuración abierta, por lo tanto, no permite administrar la composición farmacéutica.

El módulo de control del inhalador **400** comprende medios de comunicación **401**, medios de control **402**, medios de bloqueo **403**, memoria **404** y, preferentemente, una unidad de medición **405**. La fuente de alimentación y la unidad de accionamiento para accionar los medios de bloqueo (no representados) también están dentro del módulo de control.

Los medios de control **402** del inhalador **400** procesan el esquema de administración **11** en respuesta al registro en el inhalador **400** del token de autorización **12** asignado al dispositivo móvil **300** del paciente, mientras que los medios de bloqueo controlados **403** permiten la administración de la composición farmacéutica en polvo seco solo con el cumplimiento del esquema de administración **11** en presencia de un dispositivo móvil **300** del paciente con el token de autorización **12** asignado al mismo.

El registro del token de autorización **12** asignado al inhalador **300** significa transferir el token de autorización **12** asignado al dispositivo móvil **300** del paciente a la memoria **404** del inhalador **400**. Alternativamente, el inhalador **400** registra una confirmación de que el token de autorización **12** ha sido asignado al dispositivo móvil **300** del paciente. Esto se puede realizar a través de los medios de comunicación **401** estableciendo un canal de comunicación entre el inhalador **400** y el dispositivo móvil **300**. Preferentemente, el canal de comunicación es un canal de comunicación de campo cercano o de intervalo cercano o el canal de comunicación permite la medición de la distancia entre el dispositivo móvil **300** y el inhalador **400**, por ejemplo, NFC o Bluetooth.

El esquema de administración **11** en esta realización está prealmacenado en la memoria **404** del inhalador **400**. Sin embargo, puede transmitirse junto con el token de autorización **12** y luego almacenarse en la memoria **404** del inhalador **400**.

Los medios de control **402** provistos del esquema de administración **11** determina los intervalos de tiempo en los que el inhalador **400** puede convertirse de la configuración cerrada a la configuración abierta. Como segundo nivel de protección contra el abuso y el uso indebido de la composición farmacéutica en este caso esketamina, la unidad de control **402** verifica si un dispositivo móvil **300** de un paciente con el token de autorización **12** asignado al mismo se encuentra cerca del inhalador **400**.

Por lo tanto, el inhalador **400** verifica de forma cruzada la presencia del dispositivo móvil **300** con el token de autorización **12** que tiene asignado, en la proximidad del inhalador **400**. Esto se hace utilizando un medio de comunicación de corto alcance. La falta de conexión de comunicación entre el inhalador **400** y el dispositivo móvil **300** se entiende como una posición fuera del alcance de los dos, por lo que la distancia entre los dos dispositivos es mayor de lo esperado.

Al tener las dos condiciones de campo completo al mismo tiempo la unidad de control **402** está proporcionando una señal de control a la unidad de accionamiento para retirar los medios de bloqueo **403** del canal en el que se desplaza el asa **412**, permitiendo de esta manera convertir el inhalador **400** de la configuración cerrada a la configuración abierta.

Teniendo en funcionamiento el sistema **1** para la administración supervisada electrónicamente de una composición farmacéutica, un procedimiento para el tratamiento de la depresión en un paciente que lo necesita, se puede implementar el procedimiento que comprende la autoadministración de ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable por dicho paciente por vía pulmonar como formulación farmacéutica inhalable en polvo seco a través de un inhalador **400** de una manera dictada y controlada de forma remota de acuerdo con un esquema de administración **11** prescrito por el médico tratante, en presencia de un dispositivo móvil **300** del paciente con el token de autorización **12** asignado al mismo. En el procedimiento de uso, dicho inhalador **400** es operado de conformidad con el esquema de administración **11** a través de unos medios de bloqueo controlados **403** adaptados para permitir la administración de una composición farmacéutica únicamente de conformidad con el esquema de administración **11** en presencia de un dispositivo móvil **300** del paciente con el token de autorización **12** asignado al mismo. El inhalador **400** puede comprender ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento de tratamiento de la depresión, en el que la ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable se administra por vía pulmonar como una composición farmacéutica en polvo seco. La sal farmacéuticamente aceptable puede ser clorhidrato. La ketamina puede ser clorhidrato de esketamina.

La composición puede comprender de 2 mg a 100 mg de ketamina micronizada calculada como una base libre por dosis unitaria nominal. La composición puede comprender de 2 mg a 40 mg de ketamina micronizada calculada como una base libre por dosis unitaria nominal. La composición puede comprender 4 mg de ketamina micronizada calculada como una base libre por dosis unitaria nominal. La composición puede comprender uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en un agente de relleno de carbohidratos en una cantidad de 30 a 95% en peso y un agente estabilizador en una cantidad de 0,2 - 3% en peso, con respecto al peso total de la composición. La composición puede comprender ketamina que tiene un diámetro de partícula promedio d50 de 1 - 10 µm, d10 de 0,2 - 5 µm y d90 de 3 - 35 µm, medido mediante la técnica de difracción láser. El inhalador puede estar adaptado para proporcionar una dosis emitida de al menos 1,0 mg de ketamina calculada como base libre, correspondiente a 1,2 mg de clorhidrato de ketamina. La fracción 5 de la dosis emitida que llega a los pulmones puede ser al menos del 40%.

La composición para administración por vía pulmonar puede estar comprendida en un blíster con una pluralidad de dosis unitarias nominales individuales predosificadas y selladas individualmente. La composición para administración por vía pulmonar puede estar comprendida en una cápsula con una única dosis unitaria nominal. La composición para administración por vía pulmonar puede estar comprendida en un depósito de polvo multidosis.

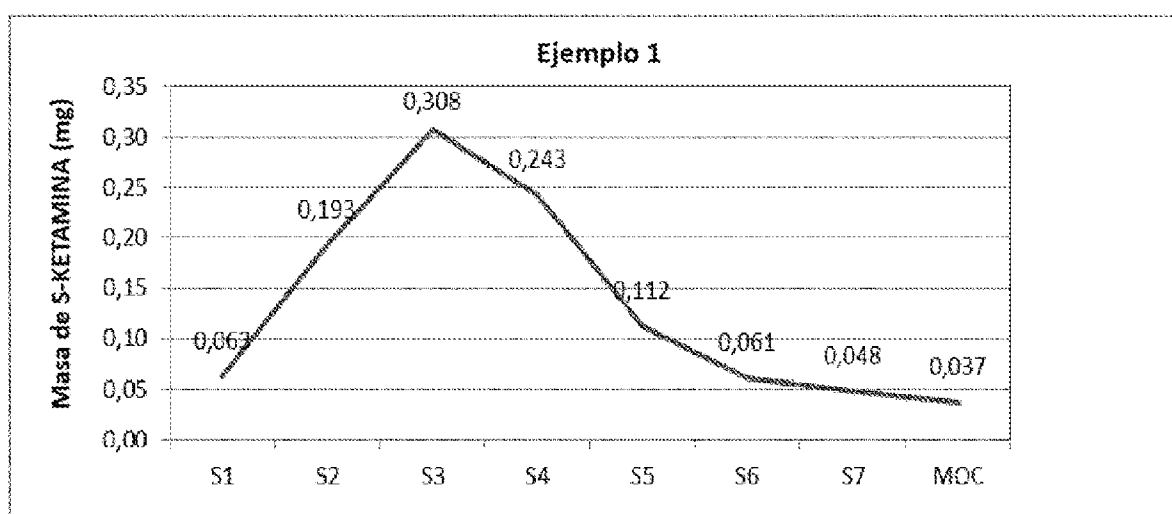
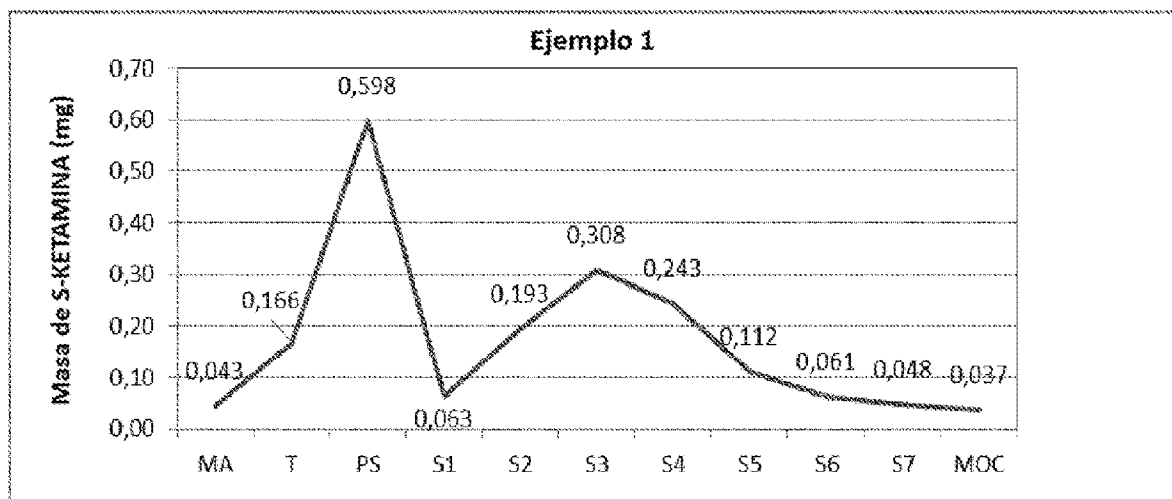
El esquema de administración **11** puede proporcionar una autoadministración por parte de un paciente mediante inhalación de una composición o formulación de ketamina en polvo seco en una secuencia de administraciones que consiste en múltiples dosis individuales, por ejemplo, tal como una secuencia de al menos 3 dosis individuales, cada dosis individual que consiste en múltiples inhalaciones, tal como 1, 2, 3 o 4 inhalaciones, preferentemente 3 o 4 inhalaciones, estando dichas secuencias separadas entre sí por un período de descanso sin ninguna inhalación. El esquema de administración **11** puede comprender la secuencia de tres dosis individuales de esketamina que consisten en 3 o 4 inhalaciones en un período de 30 minutos, estando separadas las dosis individuales por períodos de descanso de 15 minutos, en el que cada inhalación corresponde a una dosis nominal de esketamina de 4 mg en la composición o formulación en polvo seco.

# REIVINDICACIONES

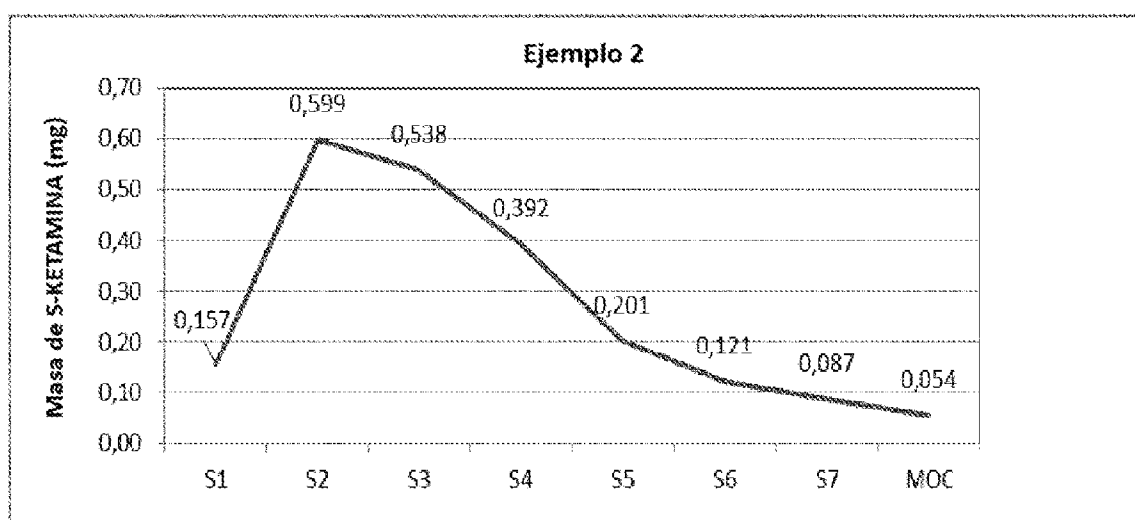
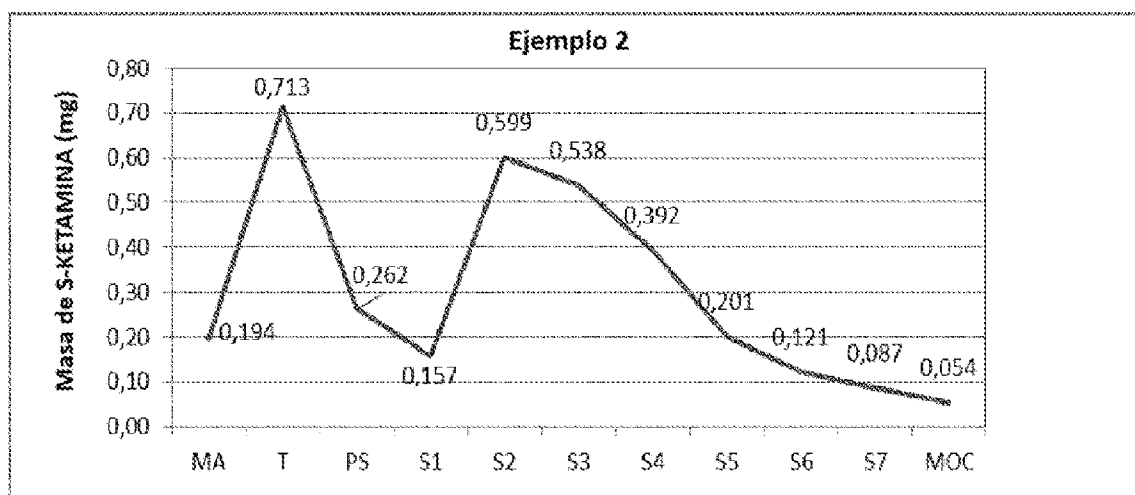
1. Un inhalador (400) para la administración parenteral supervisada electrónicamente de una composición farmacéutica en polvo seco que comprende:  
5                   medios de almacenamiento (410) para la composición farmacéutica en forma de polvo seco;  
                  medios de administración (411) para la administración de la composición farmacéutica, provistos de una  
                  cámara de mezcla y canales de flujo de aire;  
                  memoria (404) y medios de procesamiento (402);  
10                  medios de comunicación (401);  
                  medios de bloqueo controlados (403) para bloquear la administración de la composición farmacéutica,  
  
                  en el que el inhalador (400) está adaptado para:  
  
15                   estar registrado con un token de autorización (12) asignado a un dispositivo móvil (300),  
                  recibir datos correspondientes a un esquema de administración (11), el inhalador (400) está  
                  adaptado además para:  
  
20                   determinar si en la proximidad del inhalador (400) se encuentra presente el dispositivo móvil  
                  (300) con el token de autorización registrado (12) asignado al mismo por una entidad  
                  autorizada (100, 200) con derecho a calificar para una terapia con un uso de la composición  
                  farmacéutica con al menos un terminal que está generando una señal de control (5) con un  
                  esquema de administración (11) y el token de autorización (12), y  
25                   en respuesta al registro del token de autorización (12) asignado al dispositivo móvil (300) en  
                  el inhalador (400), el inhalador está configurado para procesar el esquema de administración  
                  (11), convirtiendo el esquema de administración (11) en un esquema de administración activo  
                  y permitiendo la administración de las dosis de una composición farmacéutica en una ventana  
                  de tiempo indicada por el esquema de administración (11), de tal manera que el inhalador  
30                   controla los medios de bloqueo controlados (403) de modo que permite la administración de  
                  la composición farmacéutica únicamente con el cumplimiento del esquema de administración  
                  (11), y en presencia del dispositivo móvil (300) con el token de autorización registrado (12)  
                  asignado al mismo por la entidad autorizada (100, 200).  
  
35                  2. El inhalador de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhalador está adaptado para ser registrado con  
                  el token de autorización (12) asignado al dispositivo móvil (300) transfiriendo el token de autorización (12)  
                  asignado al dispositivo móvil del paciente (300) a la memoria (404) del inhalador (400).  
  
40                  3. El inhalador de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el inhalador (400) además comprende una  
                  unidad de sensor (405) y está adaptada para:  
45                   medir a través de la unidad de sensor (405) al menos una propiedad física del proceso de administración  
                  de la composición farmacéutica en polvo seco dentro del inhalador (400) durante un proceso de  
                  administración; y  
                  comunicar la propiedad física medida al dispositivo móvil (300).  
  
50                  4. El inhalador de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la propiedad física del proceso de administración  
                  de la composición farmacéutica medida dentro del inhalador (400) durante un proceso de administración es  
                  una presión de aire, una intensidad de sonido, una magnitud de vibración o cualquier combinación de dichas  
                  propiedades físicas.  
  
55                  5. El inhalador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en el que la unidad de sensor (405)  
                  comprende un micrófono, y la propiedad física medida es una amplitud de una onda de sonido.  
  
60                  6. El inhalador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 en el que la unidad de sensor (405)  
                  está colocada dentro de la cámara de mezcla donde una composición farmacéutica en polvo seco se mezcla  
                  con aire durante la inhalación.  
  
65                  7. El inhalador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que los medios de bloqueo  
                  controlados (403) comprenden una unidad de accionamiento y un elemento de accionamiento activo que  
                  bloquea la transferencia de una dosis de la composición farmacéutica en polvo seco desde el almacenamiento  
                  (410) a los medios de administración (411).  
  
                  8. El inhalador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que los medios de bloqueo  
                  (403) comprenden un elemento de accionamiento y el elemento de accionamiento en un estado de bloqueo  
                  bloquea la transferencia de una dosis de la composición farmacéutica desde el almacenamiento (410) a los

medios de administración (411), y en una posición abierta permite la administración de la composición farmacéutica en respuesta a una señal de control desde los medios de procesamiento (402).

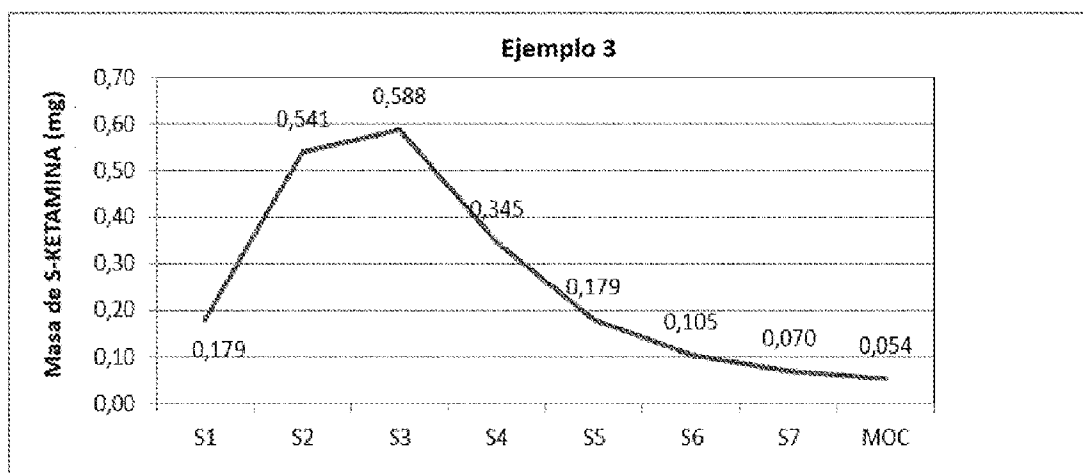
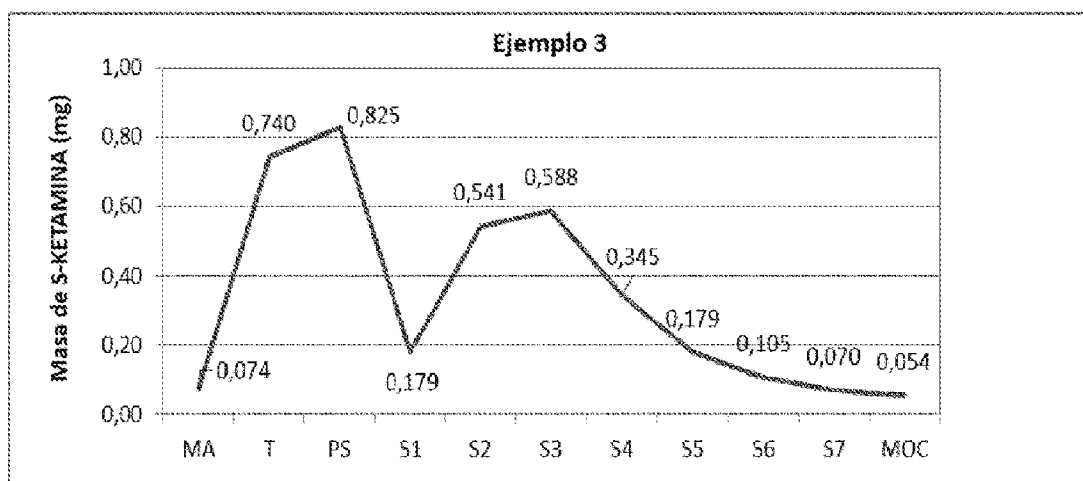
- 5      9. El inhalador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que los medios de bloqueo (403) comprenden un elemento seleccionado de un grupo que comprende: una válvula, un pasador, un perno, un relé, una llave, un interruptor usualmente cerrado.
- 10     10. El inhalador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores de 1 a 9, en el que los medios de almacenamiento (410) comprenden una composición farmacéutica en polvo seco que comprende ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento de tratamiento de la depresión, mediante administración directa a los pulmones por vía pulmonar.
- 15     11. El inhalador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores de 1 a 9, en el que los medios de almacenamiento (410) comprenden ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento de tratamiento de la depresión, en el que la ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable se administra por vía pulmonar como una composición farmacéutica en polvo seco.
- 20     12. El inhalador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es clorhidrato.
- 25     13. El inhalador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que la ketamina es clorhidrato de esketamina.
- 30     14. El inhalador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que la composición comprende de 2 mg a 100 mg de ketamina micronizada calculada como base libre por dosis unitaria nominal.
- 35     15. El inhalador de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la composición comprende de 2 mg a 40 mg de ketamina micronizada calculada como base libre por dosis unitaria nominal.



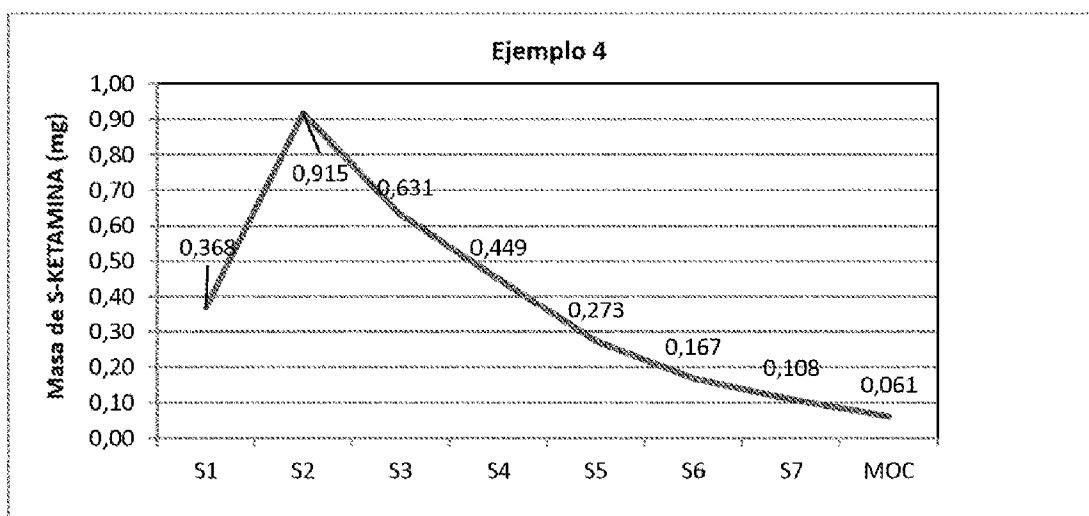
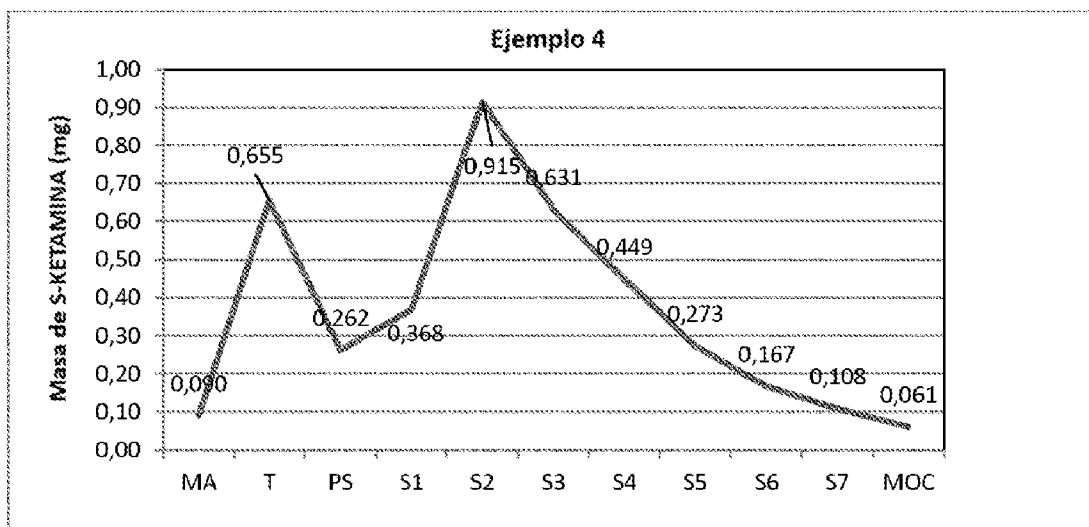
**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**



**Fig. 4**

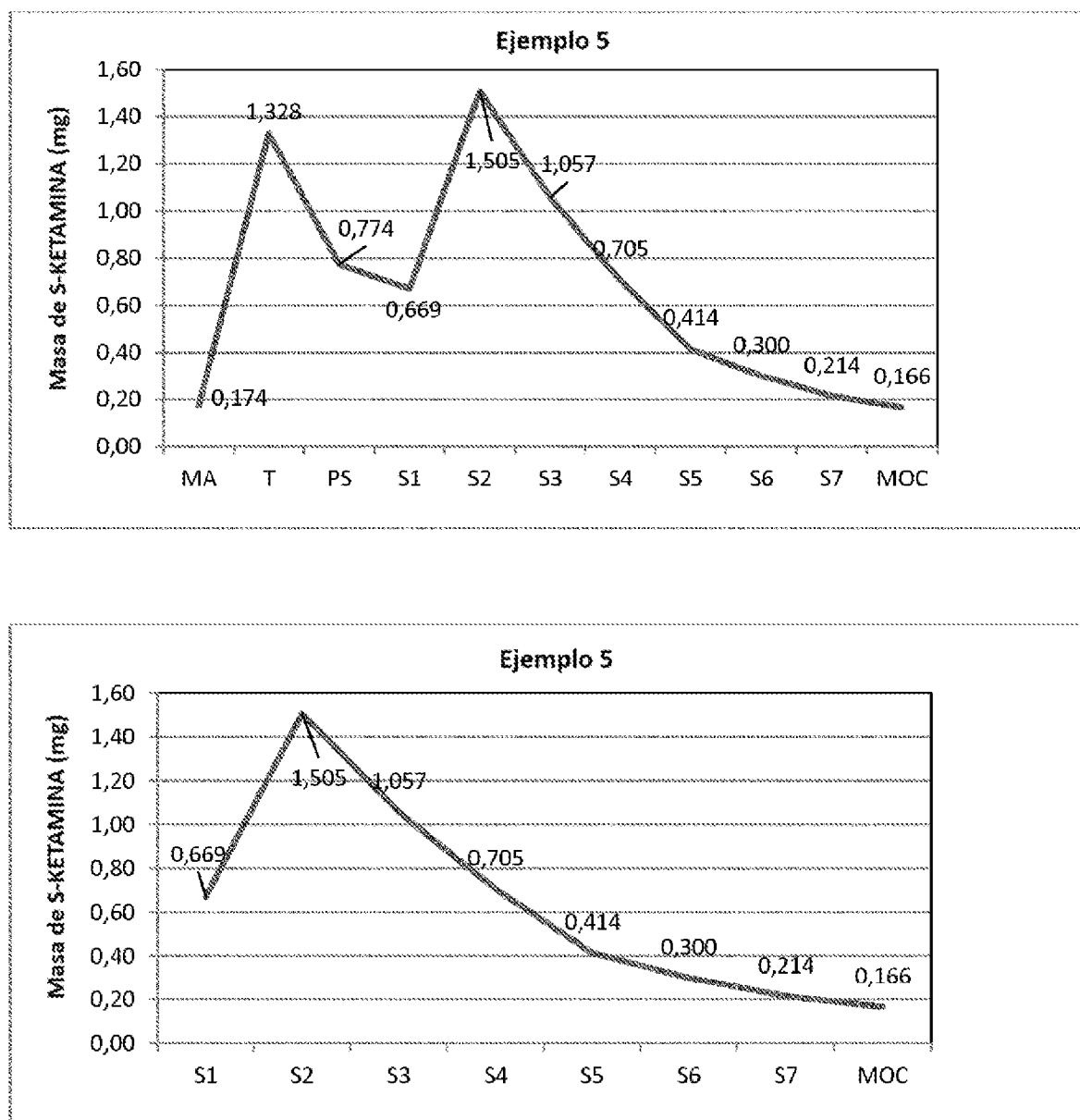
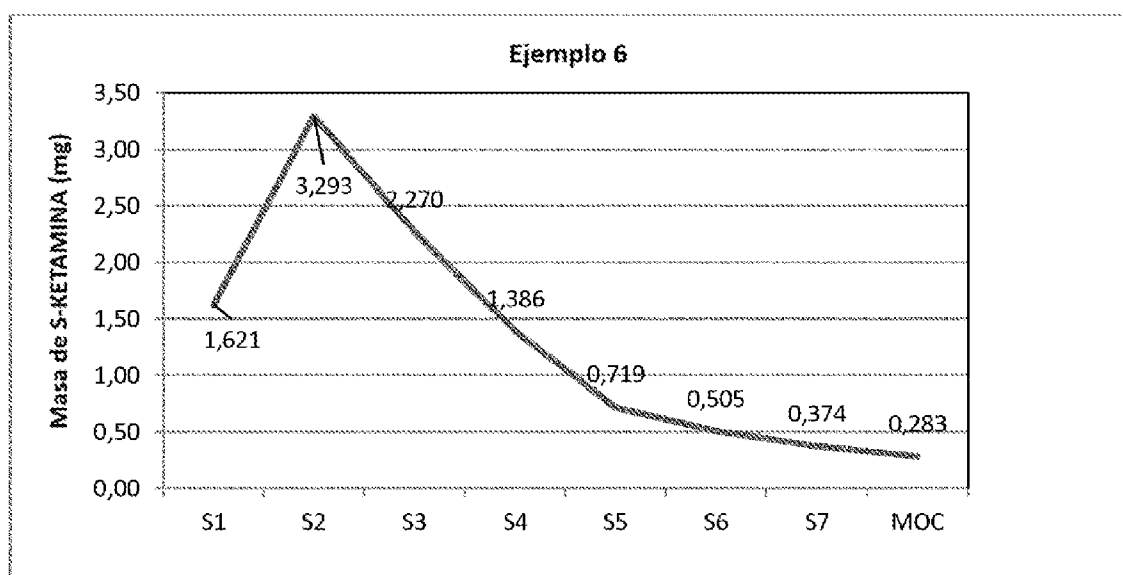
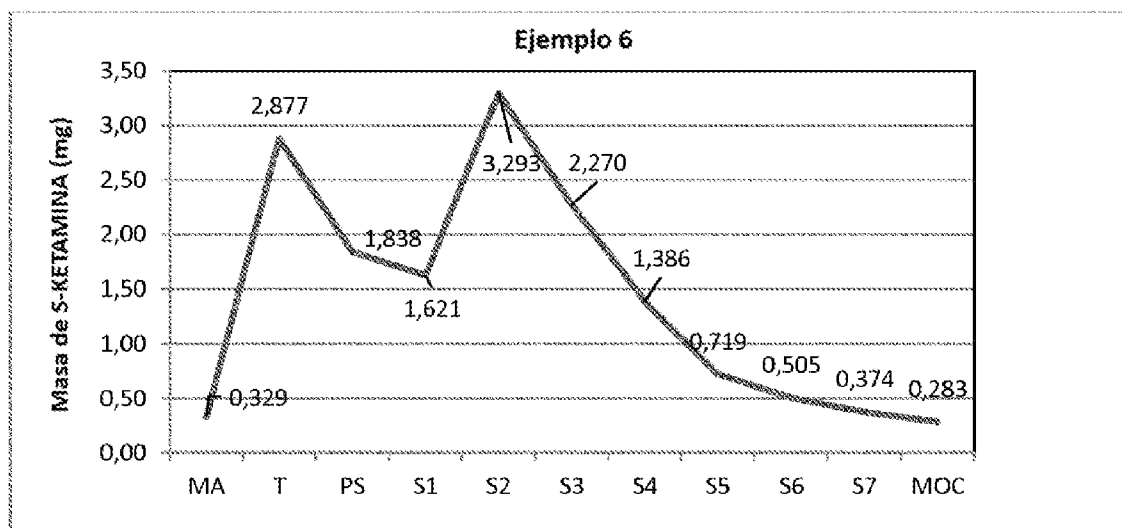


Fig. 5



**Fig. 6**

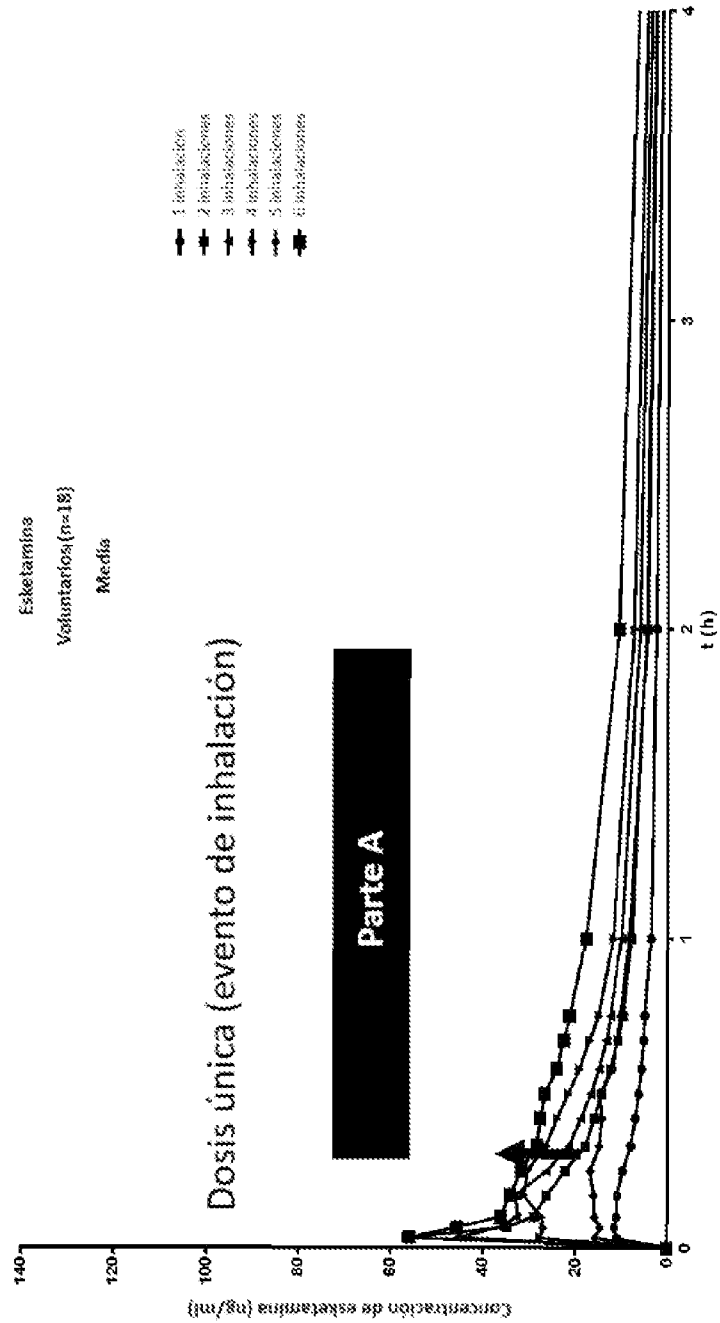


Fig. 7

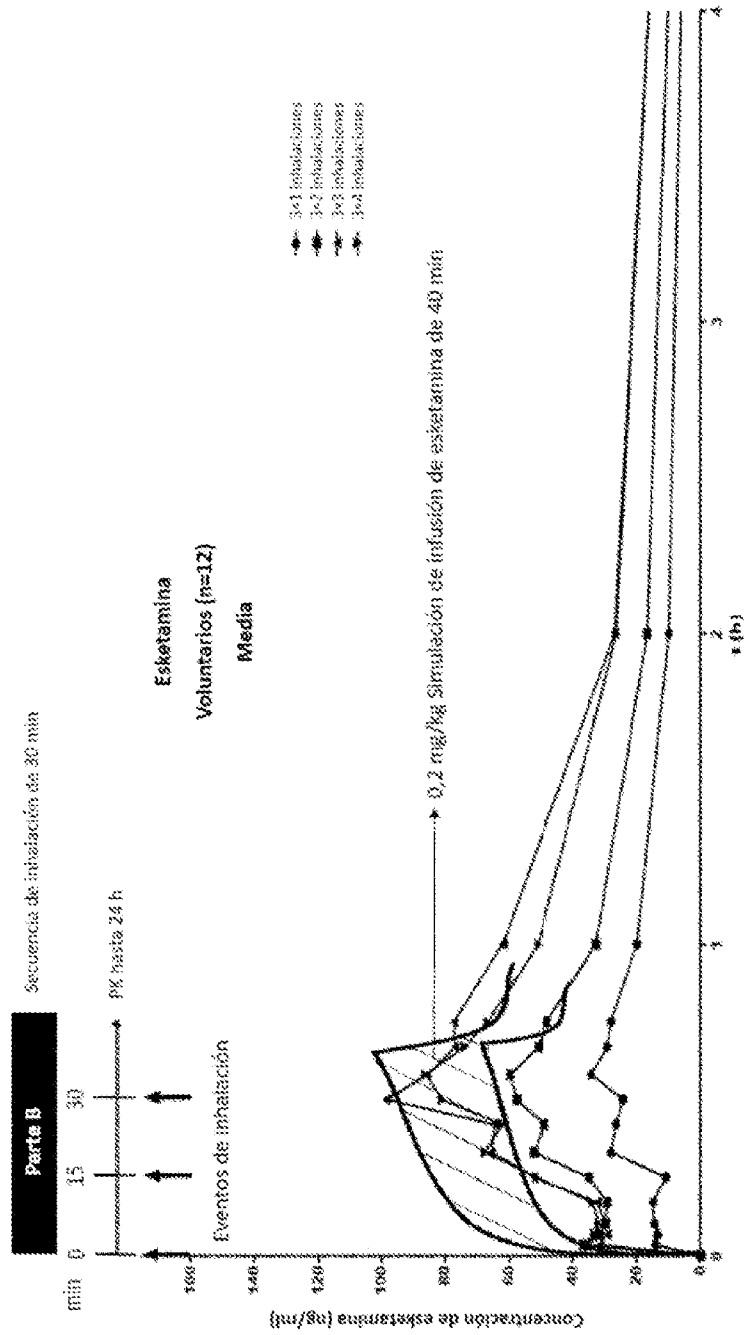


Fig. 8

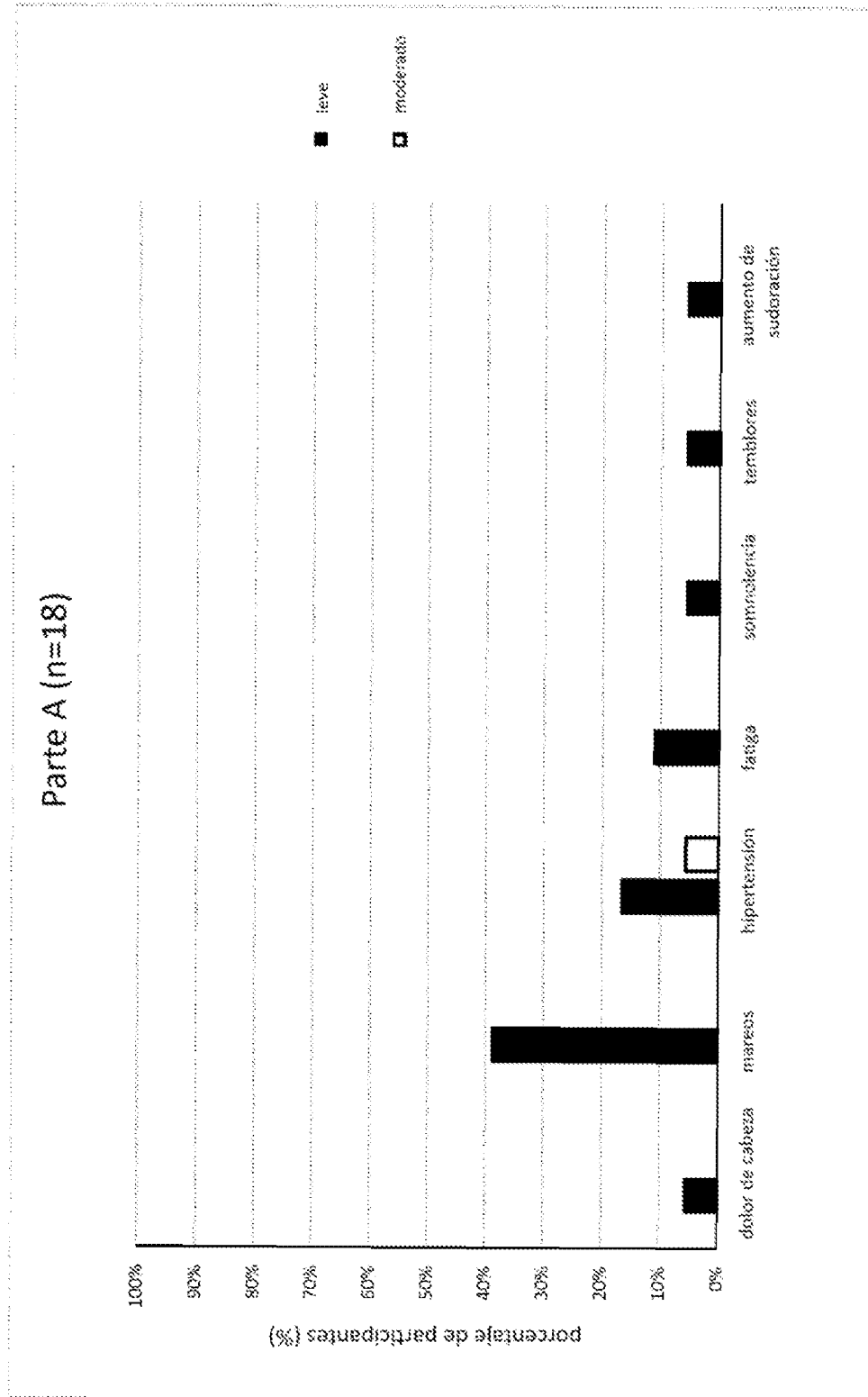


Fig. 9

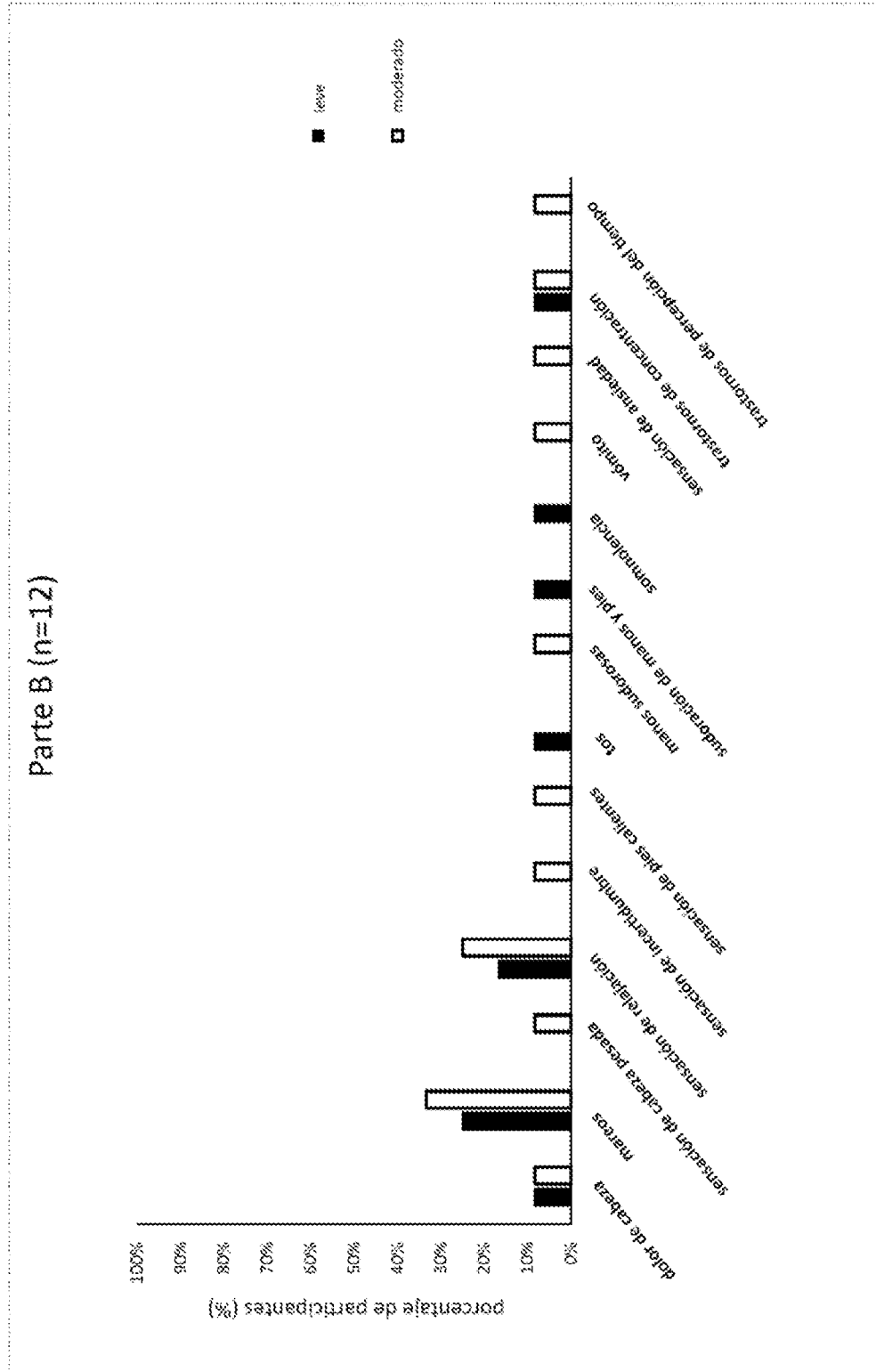


Fig. 10

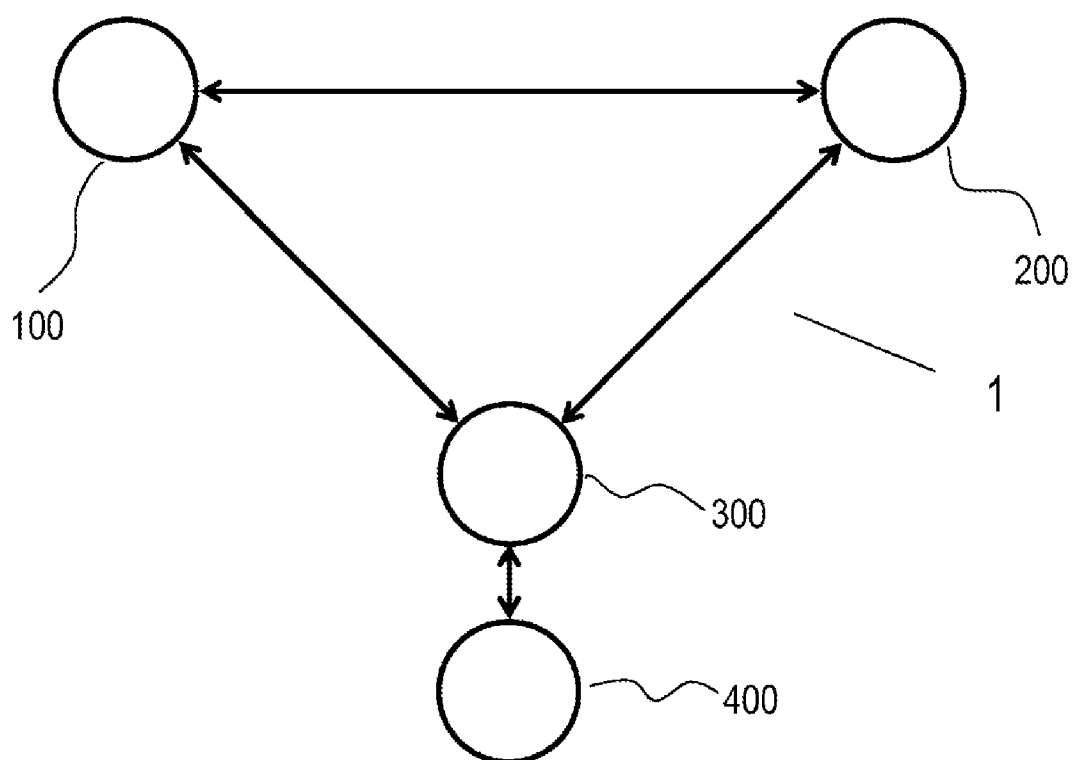


Fig. 11

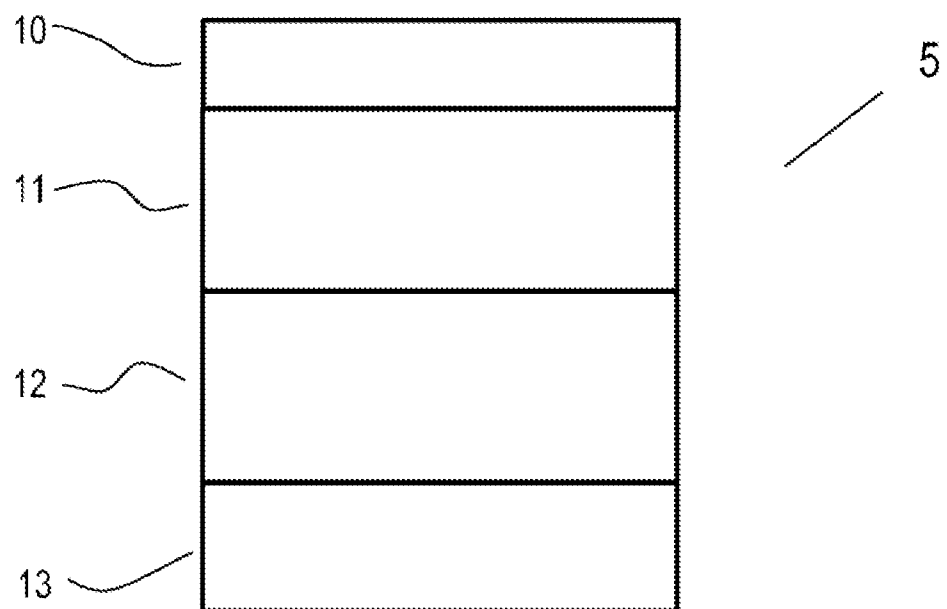


Fig. 12

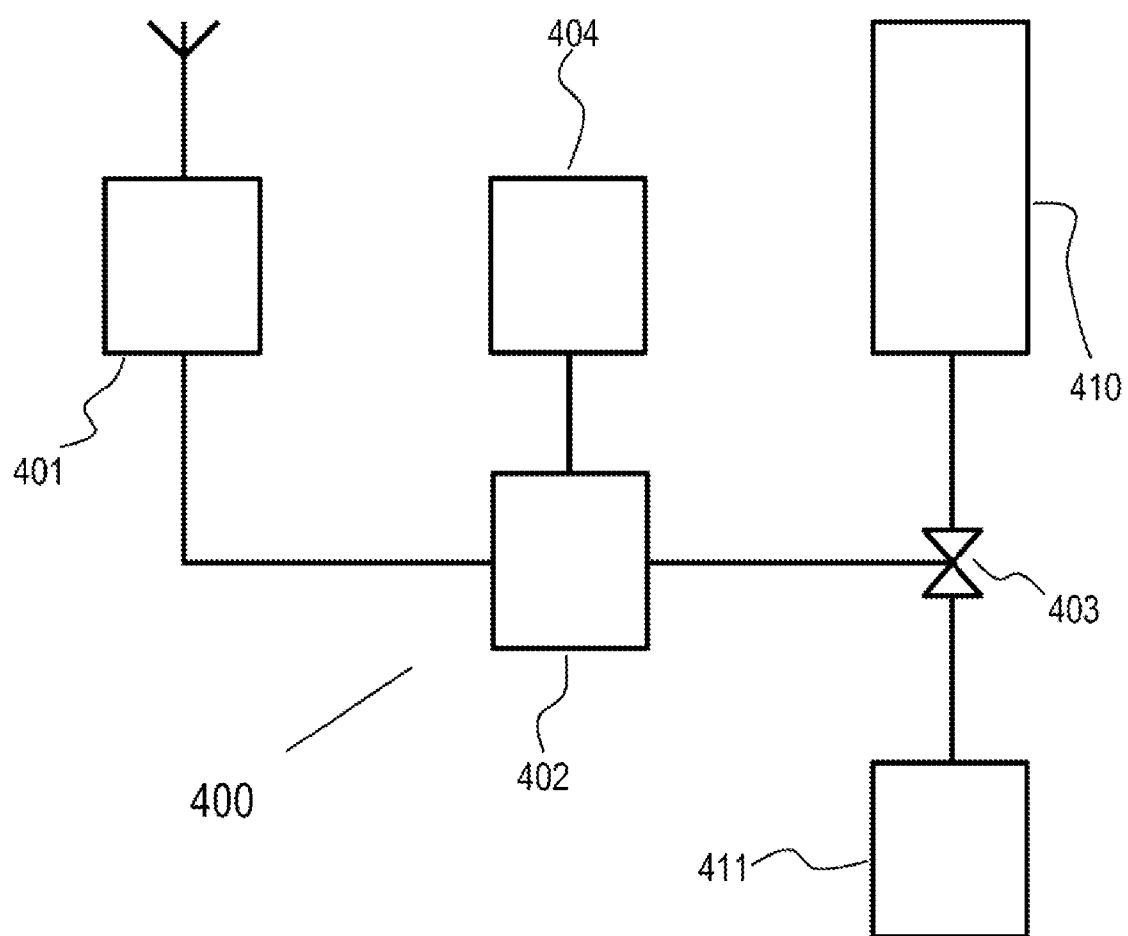


Fig. 13

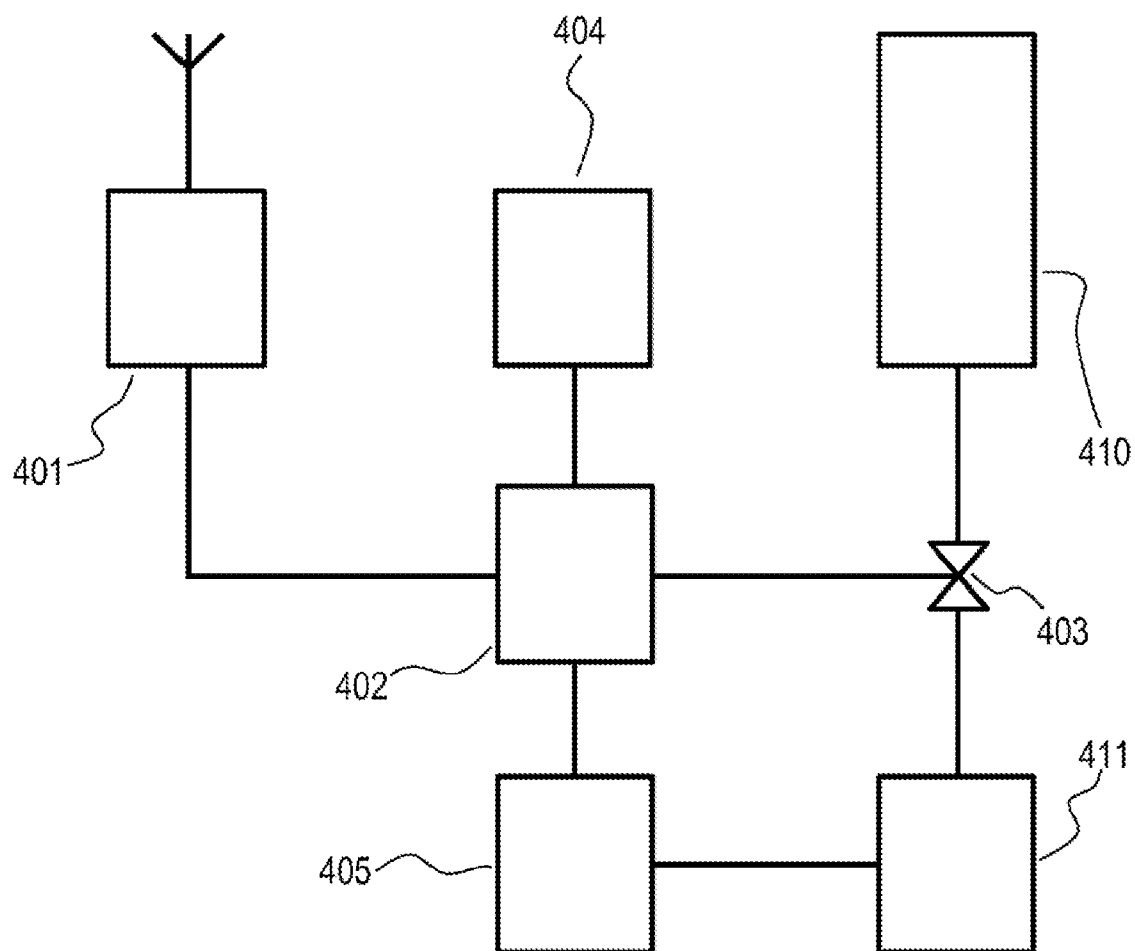


Fig. 14

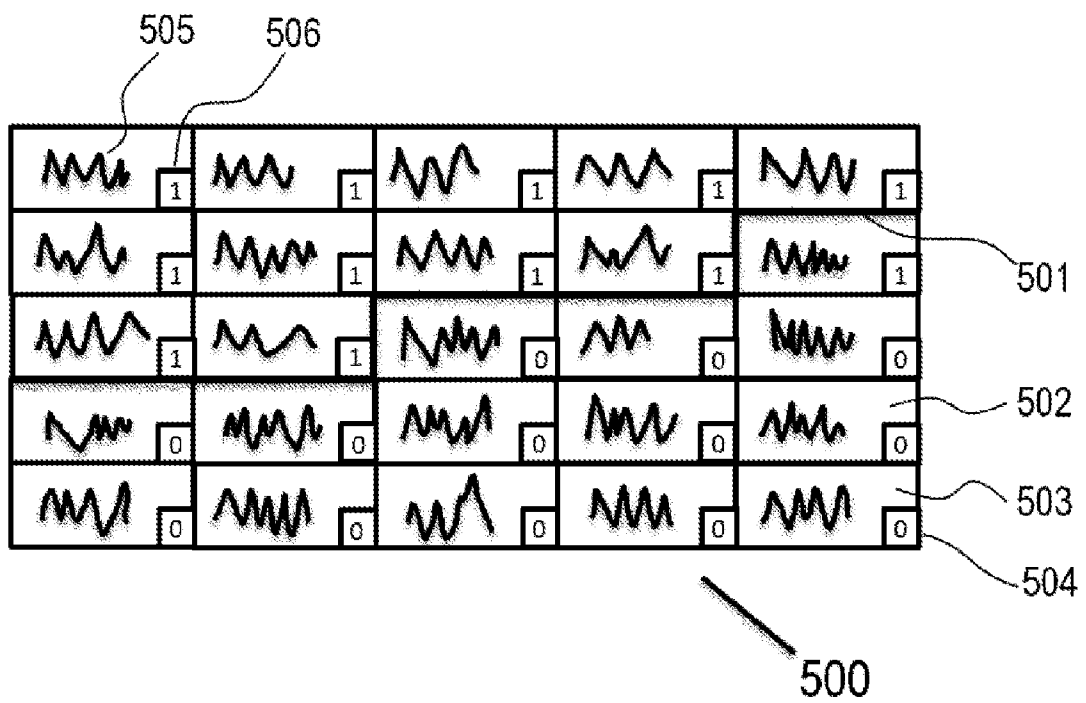


Fig. 15

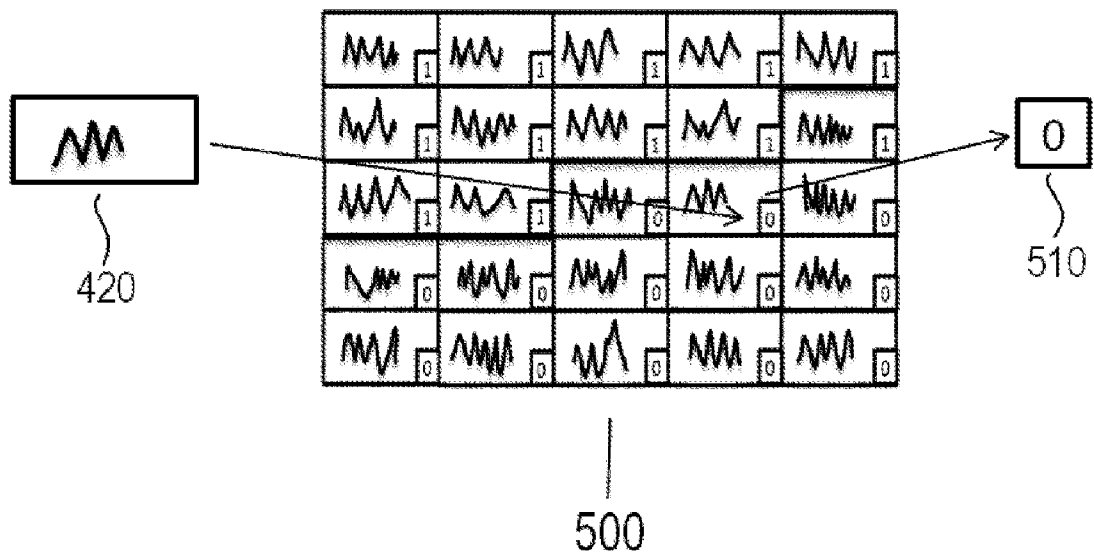


Fig. 16

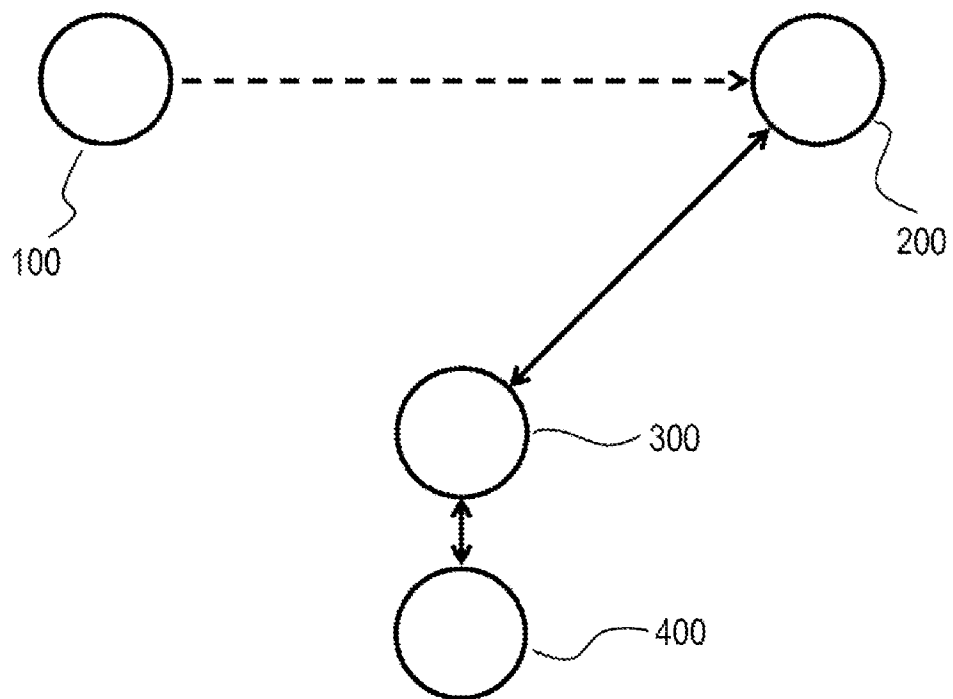


Fig. 17

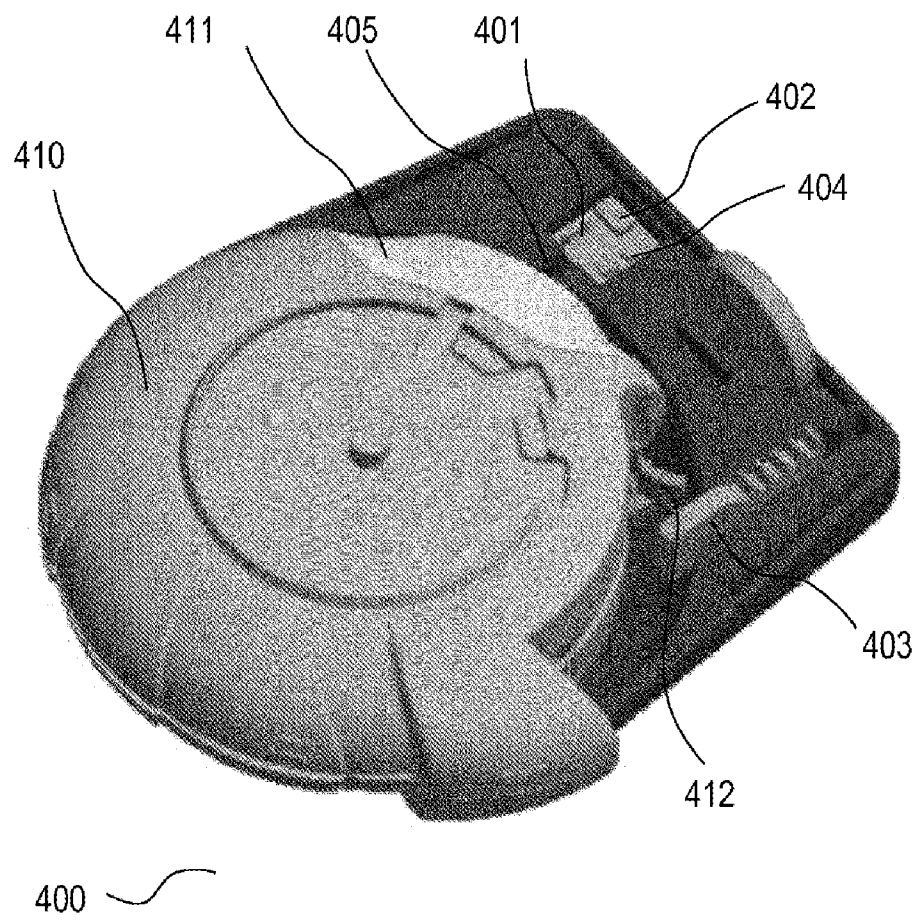


Fig. 18