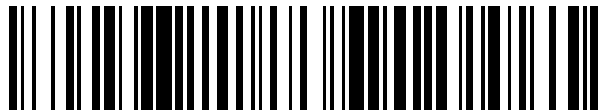


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 907 781**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/135** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2018 PCT/EP2018/076394**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2019 WO19129397**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2018 E 18773471 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.12.2021 EP 3731815**

54 Título: **Composición de ketamina de polvo seco para su uso en el tratamiento de la depresión mediante administración por vía pulmonar**

30 Prioridad:

**29.12.2017 EP 17461651**

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

**26.04.2022**

73 Titular/es:

**CELON PHARMA S.A. (100.0%)  
ul. Ogrodowa 2A  
05-092 Kielpin/Lomianki, PL**

72 Inventor/es:

**WIECZOREK, MACIEJ;  
TRATKIEWICZ, EWA y  
PERKO, PRZEMYSŁAW**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 907 781 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composición de ketamina de polvo seco para su uso en el tratamiento de la depresión mediante administración por vía pulmonar

**Campo técnico**

- 5 La presente invención se refiere a una composición que comprende ketamina, en particular una formulación de polvo seco para su uso en un método de tratamiento de la depresión mediante administración por vía pulmonar.

**Técnica anterior**

- 10 La depresión, especialmente el trastorno depresivo mayor, el trastorno bipolar y la depresión resistente al tratamiento (TRD) es un problema grave en una sociedad moderna. Se han desarrollado muchas opciones de tratamiento para tratar la depresión, incluyendo 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 resistentes parcial o totalmente al tratamiento con los antidepresivos existentes. En la práctica, en la actualidad, la única opción real en casos tan graves pueden ser los electroshocks.

- 15 La ketamina es un anestésico y analgésico conocido, utilizado para la anestesia y en el tratamiento del dolor crónico. La ketamina es un compuesto quiral y puede existir como 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 usa generalmente como sal clorhidrato preferida. La rotación óptica de un enantiómero varía entre la ketamina y sus sales. Por ejemplo, mientras que la base libre de esketamina es S-(+) dextrarrotatoria, el clorhidrato de esketamina es S-(-) levorrotatorio.

- 20 Desde hace aproximadamente una década se explora 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.*, *Current Neuropharmacology*, 2014, 12, 444-461). La depresión resistente al tratamiento es un término utilizado en psiquiatría clínica para describir los casos de trastorno depresivo mayor que no responden adecuadamente a ciclos 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 única dosis de un medicamento. La rapidez del efecto clínico es sorprendentemente alta e inesperada, ya que el efecto de los antidepresivos presentes en el mercado aparece después de al menos dos semanas, incluso de tres a cuatro semanas de administración diaria. Por lo tanto, la ketamina o la esketamina podrían usarse como fármaco de primera elección en pacientes con depresión mayor con mayor riesgo de suicidio que son resistentes a los antidepresivos orales existentes. La escala del efecto también es muy alta; alrededor de 2/3 de los pacientes con depresión resistente al tratamiento responden al tratamiento con ketamina.

- 30 El conocimiento de la farmacología de la ketamina todavía es 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 la comodidad de los pacientes. Sin embargo, todavía existen 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 seguro y eficaz de la ketamina en el tratamiento de la depresión sin DP.

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

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

La bibliografía describe muchos ejemplos de la farmacocinética de la ketamina que depende de la vía de administración.

- 45 La vía de administración con el nivel mínimo actualmente esperado de metabolitos es la intravenosa. Tras la infusión intravenosa de ketamina racémica a 0,5 mg/kg durante 40 minutos, el fármaco original mantiene su concentración

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

5 La administración oral es la vía de administración, tras la cual se espera la máxima concentración de metabolitos. Sin embargo, tras la administración oral, el fármaco se metaboliza rápidamente 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 aún mayor, superando el 1000%.

10 La biodisponibilidad de la ketamina administrada por vía oral es muy baja (aprox. el 16-20%); Si bien la administración intravenosa da como resultado un marcado aumento en la biodisponibilidad de la ketamina, también tiene muchas desventajas (p. ej., tiempo prolongado de infusión, incomodidad del paciente, necesidad de vigilancia).

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

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

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

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

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

30 K. Jonkman *et al.*, *Anesthesiology* 127 (4), 675-683, 10, 2017, estudió en voluntarios sanos la seguridad y viabilidad de suministro de ketamina por inhalación de solución salina de clorhidrato de esketamina nebulizada como nueva vía de administración de ketamina. Se ha encontrado que la biodisponibilidad de la ketamina inhalada se redujo debido al deterioro de la captación pulmonar tanto independiente como dependiente de la dosis. Esto estaba relacionado con la alta viscosidad de la esketamina; la viscosidad de la esketamina es de tres a cuatro veces mayor que la del agua. Por  
35 ello, la administración mediante nebulización será imprecisa y poco fiable.

Singh *et al.*, *Biological Psychiatry* 80:424-413, 2016, observó una aparición rápida de efectos antidepresivos robustos en pacientes con depresión resistente al tratamiento (TRD) después de infusión i.v. 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.

40 Lo anterior ilustra la necesidad médica absoluta y la importancia del desarrollo de una formulación de ketamina en dosis alta que sea altamente eficaz, conveniente y fácil de autoadministrar todos los días por parte del paciente, incluyendo la autoadministración en forma ambulatoria para garantizar un alto cumplimiento por parte del paciente. Una formulación de este tipo debería, en primer lugar, suministrar una dosis terapéutica de ketamina a la sangre, debería caracterizarse por una alta eficacia, incluyendo un efecto terapéutico rápido y un bajo riesgo de efectos no  
45 deseados, tal como DP, debido a la dosificación precisa. Una formulación de este tipo debería permitir solo un nivel mínimo de metabolitos sistémicos de primer paso, tal como la norketamina y metabolitos hidroxilados, especialmente garantizar una relación aceptable de (es)ketamina con respecto a (es)norketamina, tanto para evitar la reducción del nivel de ketamina realmente administrado como de efectos de metabolitos no deseados.

50 El objetivo era alcanzar una concentración plasmática de ketamina similar y, por lo tanto, un efecto antidepresivo similar al de Sing *et al.* con infusión intravenosa de 0,20 mg/kg que dura 40 minutos utilizando la vía de administración más conveniente para un paciente y produciendo menos efectos adversos.

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

**Compendio de la invención**

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

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento de la depresión, en donde la ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable se administra por vía pulmonar como una formulación farmacéutica de polvo seco.

10 En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de la depresión en un sujeto que lo necesita, en donde se administra ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto por vía pulmonar como una formulación farmacéutica de polvo seco.

La invención se describirá con más detalle a continuación, con referencia al dibujo, en donde:

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;

15 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 de esketamina en plasma frente al tiempo después de la administración de diversas dosis únicas de la composición de polvo seco del ejemplo 2;

20 la figura 8 muestra la concentración de esketamina en plasma frente al tiempo después de la administración de una secuencia de dosis únicas de la composición de polvo seco del ejemplo 2; y

la figura 9 presenta la distribución de efectos adversos después de la administración de la composición de polvo seco del ejemplo 2.

**Descripción detallada de la invención**

25 El objeto de la invención es una composición farmacéutica de polvo seco que comprende ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable como medicamento para su uso en un método de tratamiento de la depresión por administración por vía pulmonar, es decir, administración por vía pulmonar.

30 Otro objeto de la invención es la ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento de la depresión, en donde la ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable se administra por vía pulmonar como una formulación farmacéutica de polvo seco.

Otro objeto de la invención es un método de tratamiento de la depresión en un sujeto en la misma, en donde se administra ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto por vía pulmonar como una formulación farmacéutica de polvo seco.

35 Preferiblemente, en el uso según la invención, 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 de polvo seco en una secuencia de administraciones que consisten en múltiples dosis únicas (eventos de inhalación), tales como al menos 3 dosis únicas, consistiendo cada evento de inhalación en múltiples bocanadas, tales como 1, 2, 3 o 4 bocanadas, preferiblemente en 3 o 4 bocanadas, estando dichas secuencias separadas entre sí por un período de pausa sin ninguna inhalación (período de descanso). Preferiblemente, una secuencia de este tipo dura  
40 al menos 30 minutos, por ejemplo dura 30 minutos, e incluye 3 secuencias de administración y los períodos de pausa entre ellos son preferiblemente iguales, es decir, son períodos de pausa (descanso) de 15 minutos.

45 Preferiblemente, en el uso según la invención, 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 de polvo seco en una secuencia que dura 30 minutos que consiste en 3 dosis únicas (eventos de inhalación), consistiendo cada evento de inhalación en 3 o 4 bocanadas, en donde cada bocanada corresponde a una dosis nominal de esketamina de 4 mg en la composición o formulación de polvo seco. Una composición o formulación de este tipo se describe en el ejemplo 2 a continuación. Entre cada evento de inhalación (dosis única) se proporciona un período de pausa sin ninguna inhalación, preferiblemente hay dos pausas iguales que duran aproximadamente  
50 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. Una secuencia de este tipo

permite obtener un perfil de concentración plasmática que proporciona una infusión de concentración plasmática al nivel que tiene un efecto antidepresivo, tal como se conoce a partir de pruebas de infusiones intravenosas de la técnica anterior.

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

En una realización preferida, la ketamina es esketamina.

En otra realización, la ketamina es ketamina racémica.

La sal de ketamina farmacéuticamente aceptable preferida es el clorhidrato.

En una realización lo más preferida, la composición de la invención comprende clorhidrato de esketamina.

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

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

20 Preferiblemente, en el uso según la invención, 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 de polvo seco en una secuencia que dura 30 minutos que consisten en 3 dosis únicas (eventos de inhalación), consistiendo cada evento de inhalación en 3 o 4 bocanadas, en donde cada bocanada corresponde a una dosis nominal de esketamina de 4 mg en la composición o formulación de 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 pausa sin ninguna inhalación, preferiblemente hay dos pausas 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. Una secuencia de este tipo permite obtener un perfil de concentración plasmática que proporciona una infusión de concentración plasmática al nivel que tiene un efecto antidepresivo, tal como se conoce a partir de pruebas de infusiones intravenosas de la técnica anterior.

25 El término "medicamento", tal como se usa en el presente documento, puede usarse indistintamente con el término "producto medicinal". Debe entenderse que "medicamento" y "producto medicinal" tienen esencialmente el mismo significado en términos de la invención.

35 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 usando terapias antidepresivas comúnmente conocidas. El término se describe de manera general, por ejemplo, en los documentos US8.785.500 y US2015/0056308.

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

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

En un aspecto, la composición de la invención comprende de desde 2 mg hasta 100 mg de ketamina calculados como base libre por dosis unitaria nominal.

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

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

50 La composición comprende ketamina, especialmente clorhidrato de esketamina, que tiene un diámetro medio de partícula  $d_{50}$  de 1 - 10  $\mu\text{m}$ , tal como 1 - 8  $\mu\text{m}$ , especialmente 3  $\mu\text{m}$ ,  $d_{10}$  de 0,2 - 5  $\mu\text{m}$  y  $d_{90}$  de 3 - 35  $\mu\text{m}$ .

El tamaño medio de partícula  $d_{50}$  es un parámetro obtenido por técnica de difracción láser con dispersión seca utilizando un difractor láser Sympatec HELOS acoplado con un alimentador ASPIROS. Para la medición, se

dispersa ketamina en bruto, especialmente clorhidrato de esketamina, con una presión de 3,0 bar en una cantidad total de 30 mg por muestra.

La composición es una formulación de polvo seco para su administración usando inhaladores de polvo seco. Para este propósito, pueden usarse inhaladores de polvo seco convencionales y típicos.

- 5 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 fluidifica cuando el paciente inhala después del accionamiento del dispositivo inhalador.

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

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

- 15 La composición o formulación farmacéutica de polvo seco para su uso según la invención puede comprender excipientes farmacéuticos adicionales, es decir, uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en un agente de carga de carbohidratos (un portador) en una cantidad del 30 al 95% en peso y un agente estabilizador en la cantidad del 0,2 - 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.

- 20 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 lactosa molida, tal como lactosa monohidrato o lactosa anhidra, especialmente lactosa monohidrato, que tiene una granulometría adecuada. La granulometría adecuada se define como que tiene  $d_{50}$  30 – 200  $\mu\text{m}$  (Sympatec HELOS) como la fracción gruesa principal (especialmente 80  $\mu\text{m}$ ). Son ejemplos de grados comerciales de lactosa monohidrato adecuados Lactohale 200 (LH200), Lactohale 100 (LH100) y Lactohale 200LP.
- 25 Diversos 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 un experto en la técnica.

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

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

- 35 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 tales otras partículas están presentes, reduce la adherencia a las superficies interiores del inhalador, así como también mejora las propiedades reológicas del polvo - fluidez del polvo.

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

- 40 La composición o formulación para su uso según la invención se prepara mezclando en un mezclador de alta cizalladura un agente de carga/portador de granulometría adecuada con un estabilizador, y luego añadiendo ketamina, especialmente clorhidrato de esketamina, de granulometría adecuada y mezclando de nuevo en un mezclador de alta cizalladura.

- 45 Alternativamente, la ketamina, especialmente el clorhidrato de esketamina, de granulometría adecuada, se procesa conjuntamente (se mezcla) con un estabilizador en un mezclador de alta cizalladura, y luego se añade el agente de carga/portador y se vuelve a mezclar en un mezclador de alta cizalladura.

La composición es una formulación de polvo seco para su administración usando inhaladores de polvo seco. Para este propósito, pueden usarse inhaladores de polvo seco convencionales y típicos.

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

En una realización del uso según la invención tal como se definió anteriormente, el medicamento para su administración por vía pulmonar es un blíster con una pluralidad de dosis unitarias nominales individuales medidas previamente y selladas individualmente. Un ejemplo preferido de un inhalador de este tipo es el inhalador de tipo Diskus.

- 5 En otra realización del uso según la invención tal como se definió anteriormente, el medicamento para su administración por vía pulmonar es una cápsula con una única dosis unitaria nominal.

En otra realización del uso según la invención tal como se definió anteriormente, el medicamento para su administración de una dosis única por vía pulmonar es un depósito de polvo multidosis.

- 10 La composición para su uso según la invención proporciona una dosis emitida de al menos 1,0 mg de ketamina calculados como base libre, correspondientes a 1,2 mg de clorhidrato de ketamina.

La composición para su uso según la invención proporciona la fracción de la dosis suministrada por vía local directamente a los pulmones que es al menos el 40%, tal como de desde el 40 hasta el 50%, especialmente del 40% al 60%, especialmente hasta el 85%, de la dosis unitaria emitida.

- 15 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.

Solo una parte de la dosis emitida llega a los pulmones y, por lo tanto, a la sangre en circulación de un paciente como dosis suministrada a los pulmones (también denominada dosis de partículas finas - FPD) o fracción suministrada a los pulmones (también denominada 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.

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

- 30 La fracción de la dosis emitida suministrada a los pulmones es sorprendentemente alta, en contraste con las composiciones de inhalación típicas en donde lo convencional es que sólo del 15 al 20% de la dosis emitida se suministra a los pulmones.

- 35 La fracción de la dosis emitida suministrada por vía local directamente a los pulmones (también llamada fracción de partículas finas - FPF) puede determinarse utilizando métodos y ensayos bien conocidos y convencionales. Dichos métodos y ensayos incluyen cualquiera de los descritos en la Farmacopea Europea 9.0, capítulo 2.9.18, *Preparations for inhalation; Aerodynamic assessment of fine particles* para la determinación de la dosis de partículas finas. En particular, puede usarse el *Next Generation Pharmaceutical Impactor* (NGI) (Farm. Eur. Aparatos E) para valorar y controlar la distribución del tamaño de partículas aerodinámicas (APSD). El aparato NGI es tal 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.

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

- 50 La prueba de dosis emitida es relativamente sencilla. El dispositivo se "dispara" a 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 impacto en cascada multietapa, en el presente documento *Next Generation Impactor* (NGI). La cantidad recogida de principio activo se determina además mediante análisis de HPLC. Los inhaladores se someten a prueba a un caudal predeterminado y la caída de presión en el inhalador es de 4,0 kPa en línea con la Farm Eur.

- 55 La captura eficaz de partículas se garantiza mediante el recubrimiento de la superficie de recogida de partículas de cada una de las etapas 1-7, así como el MOC y la base del separador previo, con una sustancia de recubrimiento. La copa central del separador previo se llena con un diluyente adecuado.

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

5 I. Etapas 1 a 7 y MOC. Cada etapa se lava con el diluyente apropiado (extracción del principio activo). 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 apropiado en un matraz volumétrico y se somete a ultrasonidos durante 10 minutos.

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

10 IV. Separador previo. El polvo de inhalación depositado de estos componentes se enjuaga con el diluyente apropiado en un matraz volumétrico y se somete a ultrasonidos durante 10 minutos.

Finalmente, las muestras recogidas de cada etapa del impactador se filtran y analizan mediante cromatografía líquida de alta resolución.

15 La composición para su uso según la invención tiene un perfil farmacocinético apropiado de ketamina, en particular clorhidrato de esketamina que permite alcanzar aproximadamente de 50 a 100 ng/ml de la concentración plasmática de ketamina durante 40 minutos tras la administración por vía pulmonar directamente a los pulmones mediante 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 se tolera bien.

20 La presente invención se hará ahora con referencia a los ejemplos adjuntos, que no pretenden ser limitativos.

## EJEMPLOS

Procedimiento general de fabricación:

25 Una suma de lactosa monohidrato y estearato de magnesio se tamiza a través de una malla de 0,25 mm y se mezcla en un mezclador de alta cizalladura durante 3 minutos. La mezcla obtenida se tamiza con principio activo a través de una malla de 0,5 mm y se mezcla en un mezclador de alta cizalladura durante 5 minutos.

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

Proceso de llenado al vacío (blísteres):

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

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

Presión de vacío: -0 - 500 mBar, especialmente 50 - 400 mBar

Presión de fluidización: -0,1 - -0,4 Bar

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

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

Tiempo de sellado: 100 – 600 ms

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

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

Proceso de llenado (cápsulas):

40 Las cápsulas que van a llenarse se colocan en los alveolos con los extremos cerrados hacia abajo. Se descarga polvo del dosificador y llega directamente a las cápsulas. El polvo con el que van a llenarse las cápsulas se coloca en el dosificador, se puede compactar y descargar en las cápsulas.

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

Rotación: 1- 70 rpm

45 Altura de compactación: 1 - 10 mm

Altura de dosificador: 1 - 250mm

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

Polvo seco para inhalación de ketamina para blísteres y cápsulas

Las siguientes composiciones se han preparado según el procedimiento general anterior en la escala de 0,9 kg.

5 Ejemplo 1

Componente	Cantidad (mg/unidad)
Clorhidrato de esketamina	3,45 (corresponde a 2,99 mg de esketamina)
Lactosa monohidrato LH200 LP	19,16
Estearato de magnesio	0,39

Ejemplo 2

Componente	Cantidad (mg/unidad)
Clorhidrato de esketamina	4,61 (corresponde a 4 mg de esketamina)
Lactosa monohidrato LH200 LP	18,20
Estearato de magnesio	0,18

Ejemplo 3

Componente	Cantidad (mg/unidad)
Clorhidrato de esketamina	5,06 (corresponde a 4,39 mg de esketamina)
Lactosa monohidrato LH200 LP	17,581
Estearato de magnesio	0,359

Las composiciones se han encontrado uniformes según los requisitos de Farm.Eur.2.9.40. El contenido promedio de clorhidrato de esketamina (n=10) estuvo en el intervalo del 92,5% - 107,5% de la dosis nominal.

10 Se ha encontrado que el proceso es escalable a la escala de 1,8 kg.

Prueba de distribución aerodinámica del tamaño de partícula (APSD) de las composiciones de los Ejemplos 1, 2 y 3 de la invención.

Las composiciones de los Ejemplos 1, 2 y 3 de la invención se han sometido a prueba usando el *Next Generation Pharmaceutical Impactor* (NGI) (Farm. Eur. Aparato E) según el procedimiento para inhaladores de polvo.

15 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 donde los diagramas superiores presentan datos de APSD para todo el NGI y los diagramas inferiores presentar datos de APSD para las etapas 1-7 y MOC. Las siguientes abreviaturas se utilizan para los resultados de las pruebas:

MA - adaptador de boca

20 T-puerto de inducción

PS – Separador previo

S1-S7 - etapas de NGI

MOC - colector de microorificios

25 ISM - Masa del tamaño del impactador; masa que ingresa al impactador, excluyendo las porciones que no son de tamaño.

MMAD ( $\mu\text{m}$ ) - diámetro aerodinámico medio de masa. Se define como el diámetro en el que el 50% de las partículas en masa son más grandes y el 50% son más pequeñas.

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

30 FPF - fracción de partículas finas (%)

FPD - dosis de partículas finas

Tabla 1. Datos de deposición de NGI

Ejemplo n.º	1	2	3
MA [mg]	0,043	0,194	0,074
T	0,166	0,713	0,740
PD	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 impactador/accionamiento (mg)	1,07	2,15	2,06
Masa en el sistema/accionamiento (mg)	1,87	3,32	3,70
FPD ≤5,0 mcm (mg) esketamina	1,0	1,7	1,6
FPF ≤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 de la invención demostró una homogeneidad apropiada 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.

Polvo seco para inhalación de esketamina para cápsulas

10 Las siguientes composiciones se han preparado según el procedimiento general anterior en la escala de 0,9 kg.

Ejemplo 4

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

Ejemplo 5

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

Ejemplo 6

Componente	Cantidad (mg/unidad)
Clorhidrato de esketamina	20,00 (corresponde a 17,34 mg de esketamina)
Lactosa monohidrato LH200 LP	79,2
Estearato de magnesio	0,8

Prueba de distribución aerodinámica del tamaño de partícula (APSD) de las composiciones de los ejemplos 4, 5 y 6 de la invención.

5 Las composiciones de los ejemplos 4, 5 y 6 de la invención se han sometido a prueba usando el *Next Generation Pharmaceutical Impactor* (NGI) (Farm. Eur. Aparato E) según el procedimiento para inhaladores de polvo.

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

Tabla 2. Datos de deposición de NGI

Ejemplo n.º	4	5	6
MA [mg]	0,090	0,174	0,329
T	0,655	1,328	2,877
PD	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 impactador/accionamiento (mg)	2,97	5,03	10,45
Masa en el sistema/accionamiento (mg)	3,98	7,30	15,49
FPD ≤5,0 mcm (mg) esketamina	2,4	3,9	7,9
FPF ≤5,0 mcm (%)	59	54	51
MMAD (mcm)	3,0	3,0	3,2
GSD	1,9	1,9	2,6

10 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:

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

15 FPF > 51%, FPD: 7,9 mg; dosis emitida: 16,5 mg, para el ejemplo 6.

La composición farmacéutica de polvo seco de la invención proporcionó una dosis de clorhidrato de esketamina emitida 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 de esketamina emitida.

## Ejemplo 7

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

5 La formulación de 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) (mediante autoadministración).

Una bocanada de la formulación de 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 era un evento de inhalación que consistía en de 1 a 6 bocanadas, es decir, de 4 a 24 mg de dosis nominal de base libre de esketamina.

10 En la parte A del estudio, diseñado como una dosis única ascendente de un centro, el medicamento se suministró en una dosis única una vez al día (hasta 6 bocanadas consecutivas) a 18 sujetos voluntarios sanos. Los sujetos se dividieron en 6 cohortes, recibiendo las cohortes 1, 2, 3, 4, 5 o 6 bocanadas en una sola dosis (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.

15 El objetivo del estudio fue determinar la cantidad de bocanadas necesarias para obtener una concentración plasmática similar a la suficiente para lograr un efecto antidepresivo como para una infusión intravenosa de 0,20 mg/kg durante 40 minutos. Puede predecirse basándose en los datos de la bibliografía que esto corresponde a una concentración a los 40 minutos de infusión de entre aproximadamente 60 y 100 ng/ml. También fue el objetivo determinar el número de bocanadas que permiten evitar un pico brusco de concentración plasmática que se considera un factor importante que induce efectos psicomiméticos y disociativos adversos.

20 Los resultados de la parte A de la prueba se presentan en la figura 7, que muestra la concentración plasmática de esketamina a lo largo del tiempo tras la administración de diversas dosis únicas de la composición de polvo seco del ejemplo 2. Como puede verse, se determinó que el número de bocanadas que permite obtener la concentración plasmática de esketamina suficiente para el efecto antidepresivo y sin pico brusco de dicha concentración era de 1 a 4 bocanadas, lo que corresponde a una dosis nominal de 4 a 16 mg de base libre de esketamina.

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

30 En la parte B del estudio, se administró la composición del ejemplo 2 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 bocanadas, respectivamente) en un día en la secuencia de administración que consistía en tres administraciones de dosis única (evento de inhalación) en el período de 30 minutos, entre los eventos de inhalación hubo períodos de pausa 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.

35 El objetivo de la Parte B era 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 apropiada a lo largo del tiempo para imitar la infusión intravenosa de 40 minutos (parte B).

40 Los resultados de la parte B de la prueba se presentan en la figura 8 que muestra la concentración plasmática de esketamina a lo largo del tiempo tras la administración de diversas dosis únicas de la composición de polvo seco del ejemplo 2 en una secuencia de 3 administraciones de dosis únicas durante 30 minutos. La figura 8 muestra también (el área entre dos líneas negras en negrita) una simulación de la concentración plasmática de esketamina tras infusión i.v. de 0,2 mg/kg durante 40 minutos.

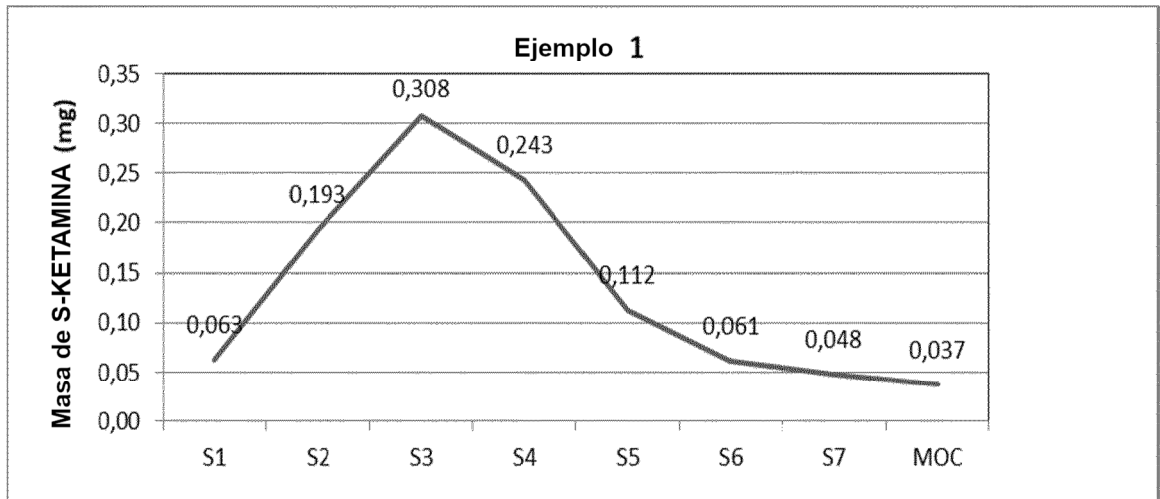
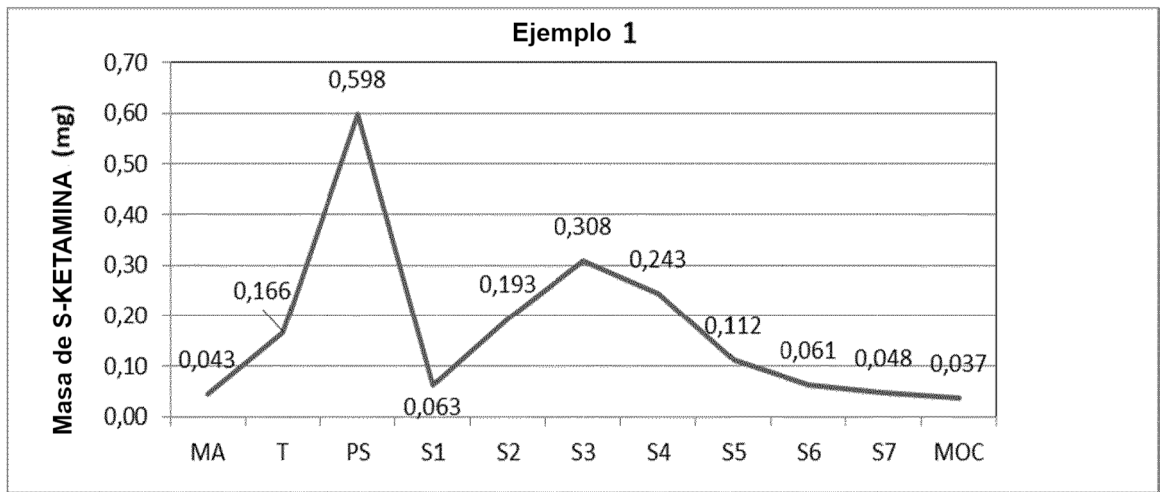
45 Como puede verse en la figura 8, la secuencia de administración de 3 dosis únicas que consisten en 3 o 4 bocanadas permitió obtener un perfil de concentración plasmática que simulaba bastante bien la infusión intravenosa de esketamina al nivel correspondiente al efecto antidepresivo.

50 Tanto en la Parte A como en la Parte B del estudio, se monitorizaron los efectos adversos y se valoraron por un psiquiatra. El resumen de los efectos adversos se presenta en la figura 9. Como puede verse, no se observaron efectos graves, siendo valorados todos los efectos adversos como leves, ocasionalmente moderados. Los efectos psicomiméticos fueron transitorios y duraron hasta 30 minutos tras la administración. No hubo interrupciones debido a efectos adversos o toxicidad.

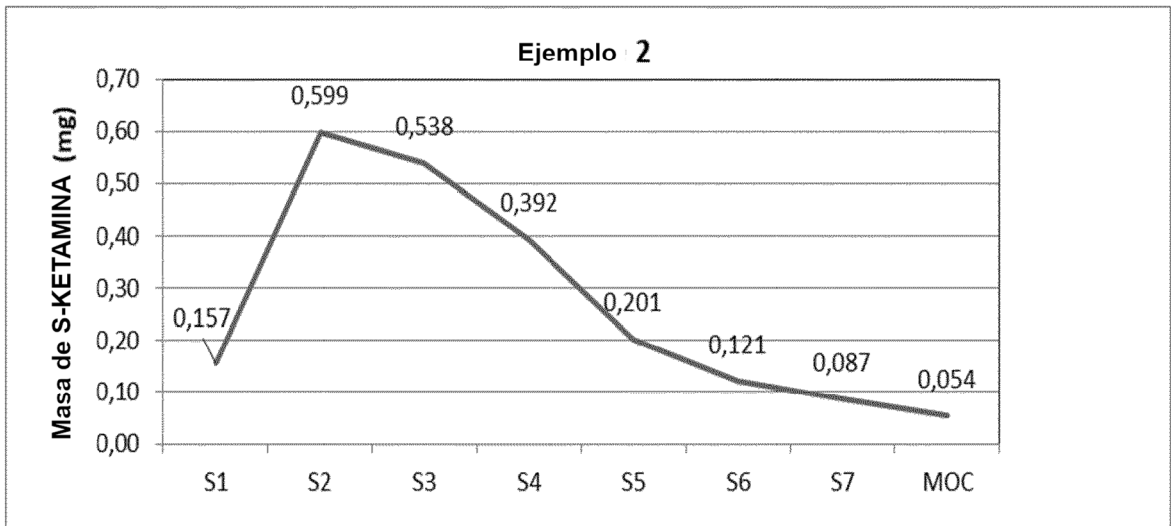
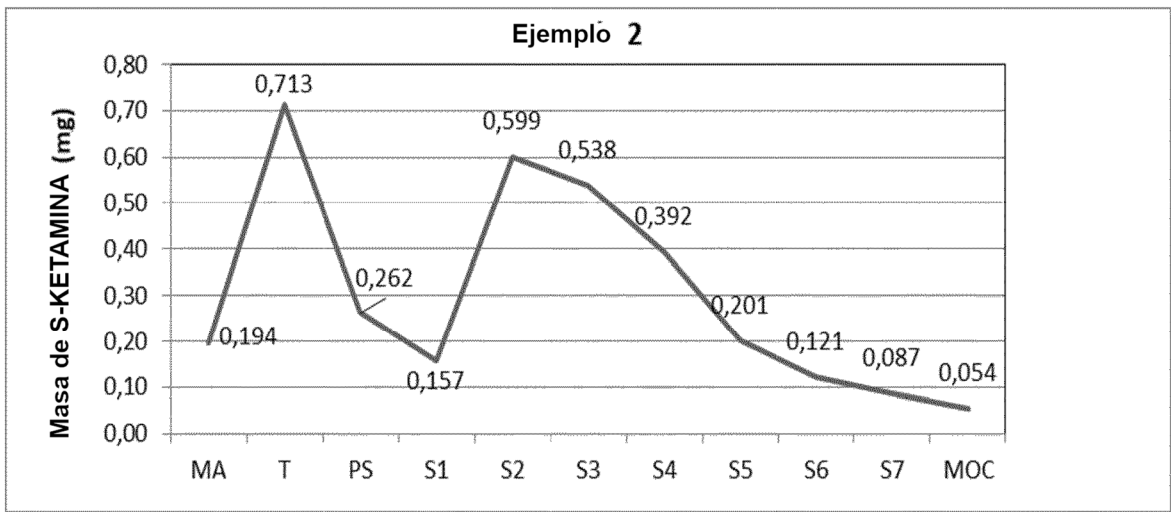
Lo anterior muestra que la administración por vía pulmonar de esketamina, es decir, directamente a los pulmones, es una forma prometedora de tratar la depresión, en particular la TRD, mediante la autoadministración conveniente por parte del paciente. El perfil de concentración plasmática es bastante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

**REIVINDICACIONES**

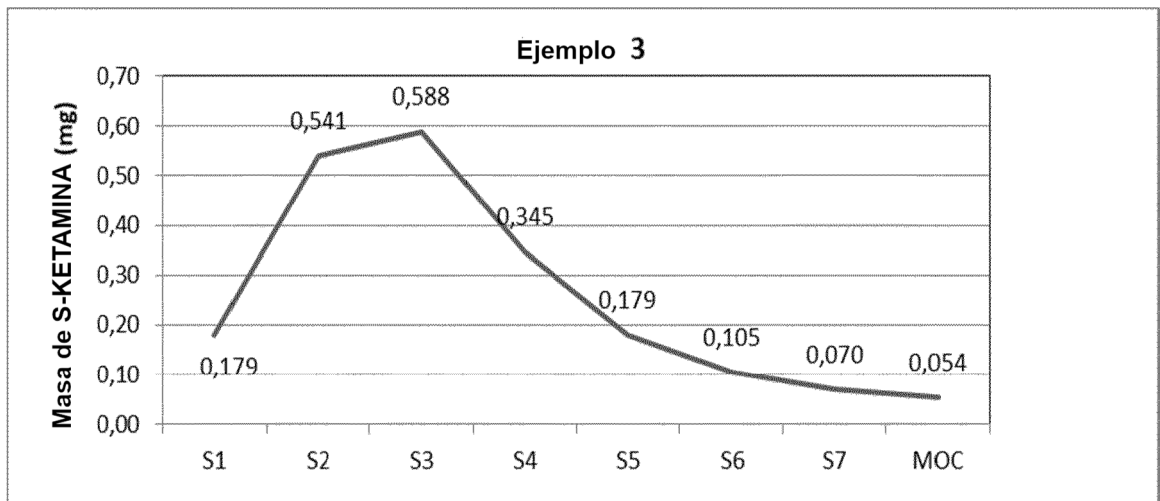
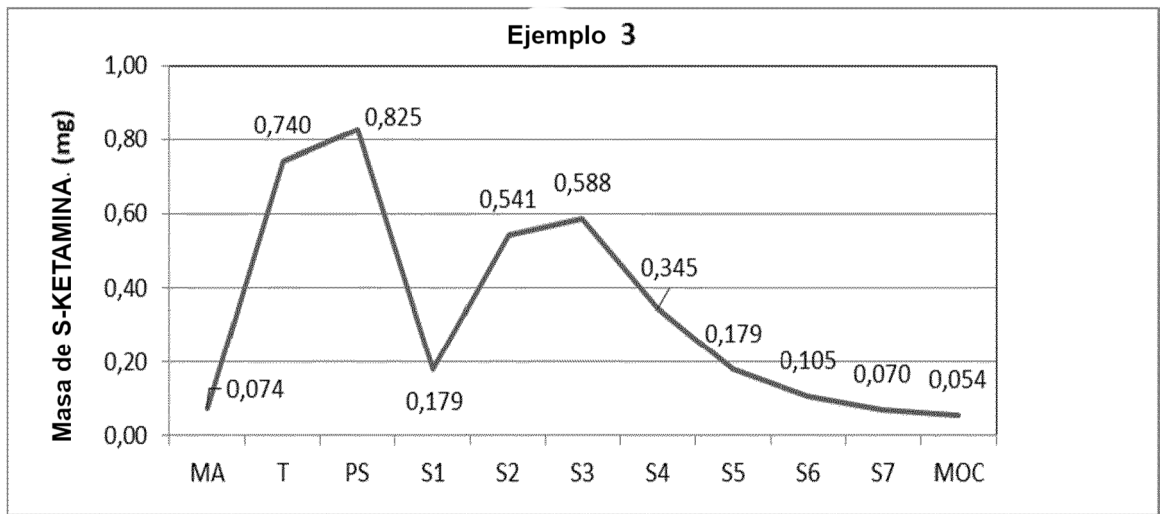
1. Una composición farmacéutica de polvo seco que comprende ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la depresión, mediante administración directa a los pulmones por vía pulmonar.
- 5 2. Ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la depresión, en donde la ketamina o su sal farmacéuticamente aceptable se administra por vía pulmonar como una composición farmacéutica de polvo seco o como una formulación farmacéutica de polvo seco inhalable.
3. La composición o ketamina para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es clorhidrato.
- 10 4. La composición o ketamina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la ketamina es clorhidrato de esketamina.
5. La composición o ketamina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición comprende de desde 2 mg hasta 100 mg de ketamina micronizada calculada como base libre por dosis unitaria nominal.
- 15 6. La composición o ketamina para su uso según la reivindicación 5, en donde la composición comprende de desde 2 mg hasta 40 mg de ketamina micronizada calculada como base libre por dosis unitaria nominal.
7. La composición o ketamina para su uso según la reivindicación 6, en donde la composición comprende 4 mg de esketamina micronizada calculada como base libre por dosis unitaria nominal.
- 20 8. La composición o ketamina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición comprende uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en un agente de carga de carbohidratos en una cantidad del 30 al 95% en peso y un agente estabilizador en una cantidad del 0,2 - 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.
9. La composición o ketamina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición comprende ketamina que tiene un diámetro medio de partículas d50 de 1 - 10  $\mu\text{m}$ , d10 de 0,2 - 5  $\mu\text{m}$  y d90 de 3 - 35  $\mu\text{m}$ , medido mediante técnica de difracción láser.
- 25 10. La composición o ketamina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde 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.
11. La composición o ketamina para su uso según la reivindicación 10, en donde la fracción de la dosis emitida suministrada a los pulmones es de al menos el 40%.
- 30 12. La composición o ketamina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición para su administración por vía pulmonar está comprendida en un blíster con una pluralidad de dosis unitarias nominales individuales medidas previamente y selladas individualmente.
13. La composición o ketamina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el medicamento para su administración por vía pulmonar está comprendido en una cápsula con una única dosis unitaria nominal.
- 35 14. La composición o ketamina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el medicamento para su administración por vía pulmonar está comprendido en un reservorio de polvo multidosis.
15. La composición o ketamina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la ketamina, preferiblemente esketamina, se autoadministra por vía pulmonar por un paciente mediante la inhalación de una composición o formulación de ketamina de polvo seco en una secuencia de administraciones que consisten en múltiples dosis únicas, por ejemplo, tal como una secuencia de al menos 3 dosis únicas, consistiendo cada dosis única en múltiples bocanadas, tal como 1, 2, 3 o 4 bocanadas, preferiblemente 3 o 4 bocanadas, estando dichas secuencias separadas entre sí por un período de pausa sin ninguna inhalación.
- 40 16. La composición o ketamina para su uso según la reivindicación 15, en donde la administración comprende la secuencia de tres dosis únicas de esketamina que consisten en 3 o 4 inhalaciones en un período de 30 minutos, estando separadas las dosis únicas por períodos de pausa de 15 minutos, en donde cada inhalación corresponde a una dosis nominal de esketamina de 4 mg en la composición o formulación de polvo seco.
- 45



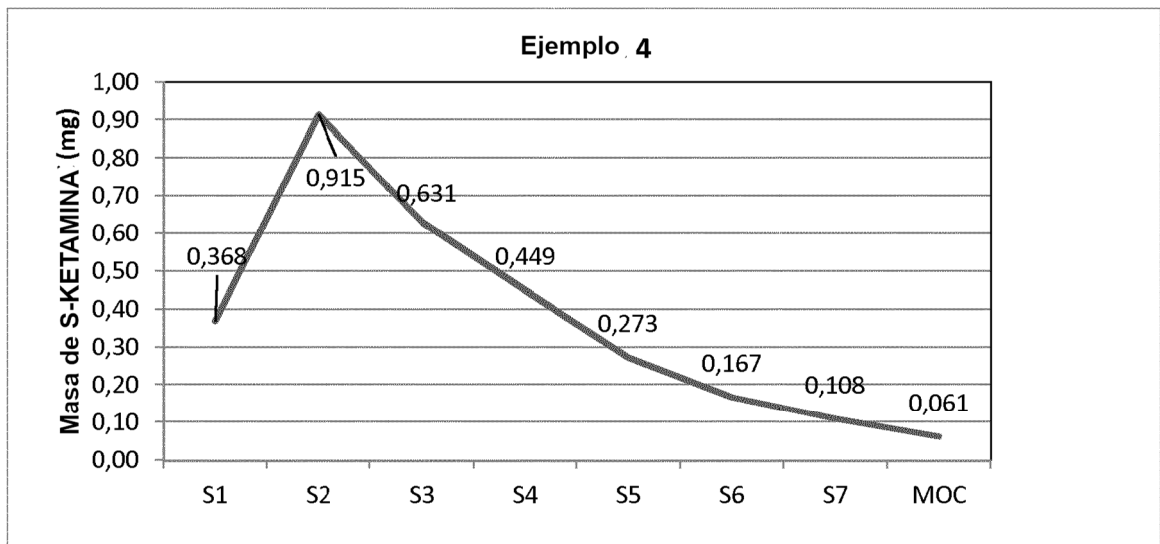
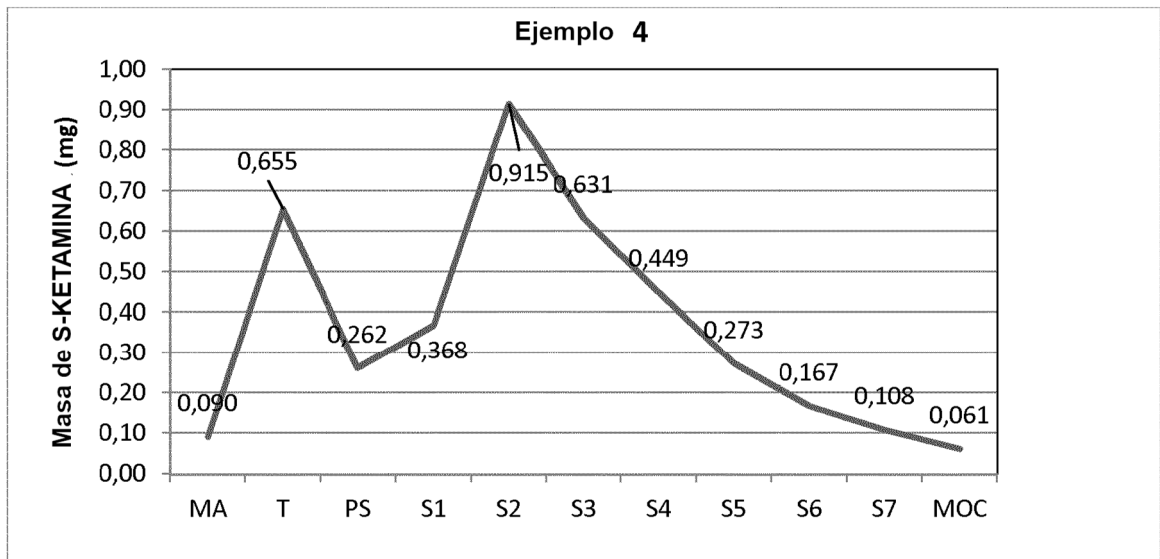
**Fig. 1**



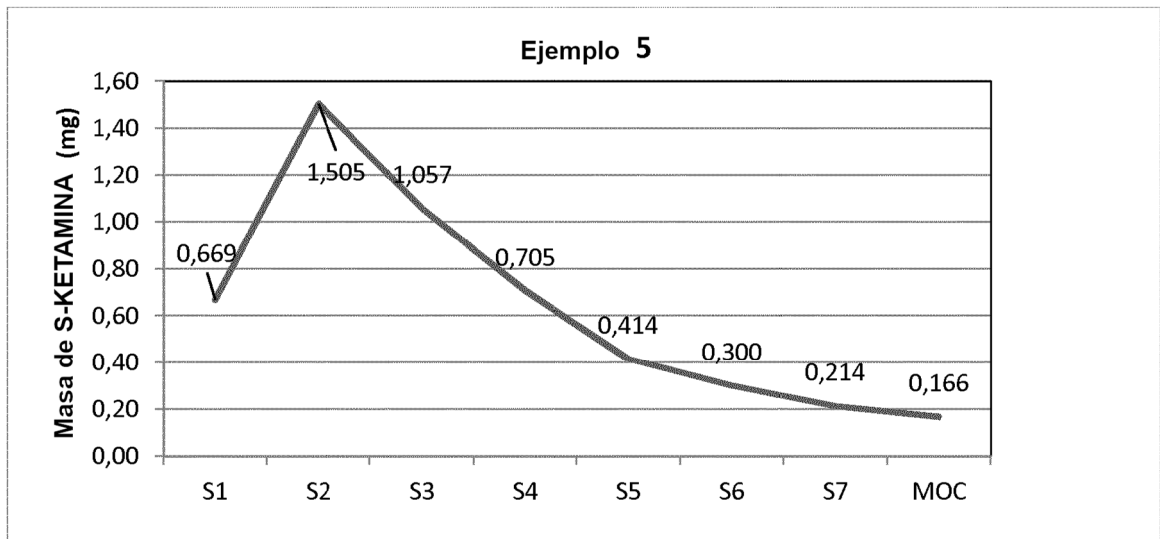
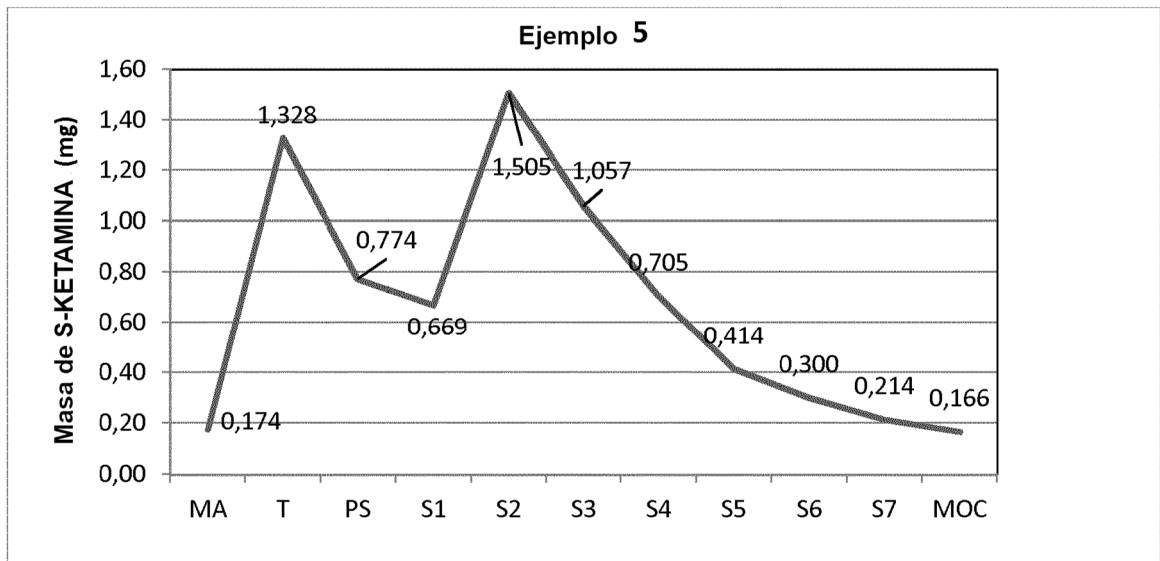
**Fig. 2**



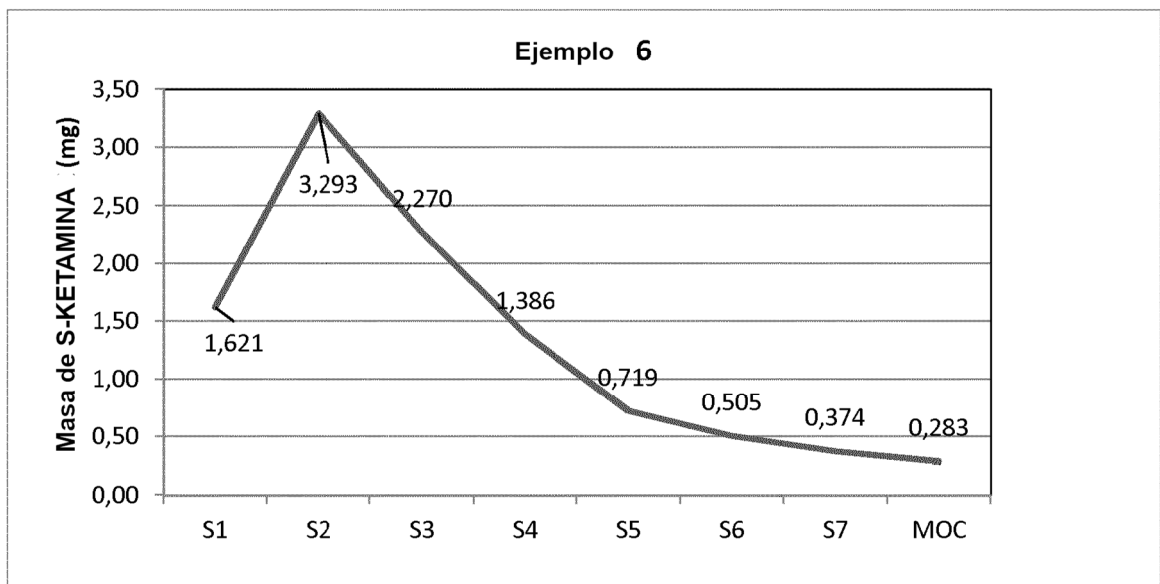
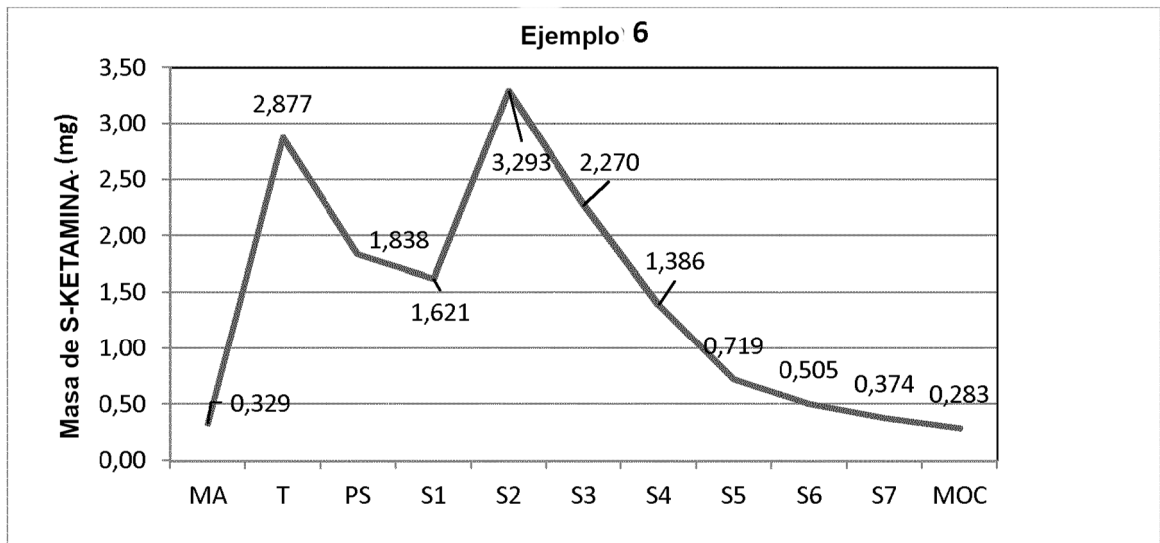
**Fig. 3**



**Fig. 4**



**Fig. 5**



**Fig. 6**

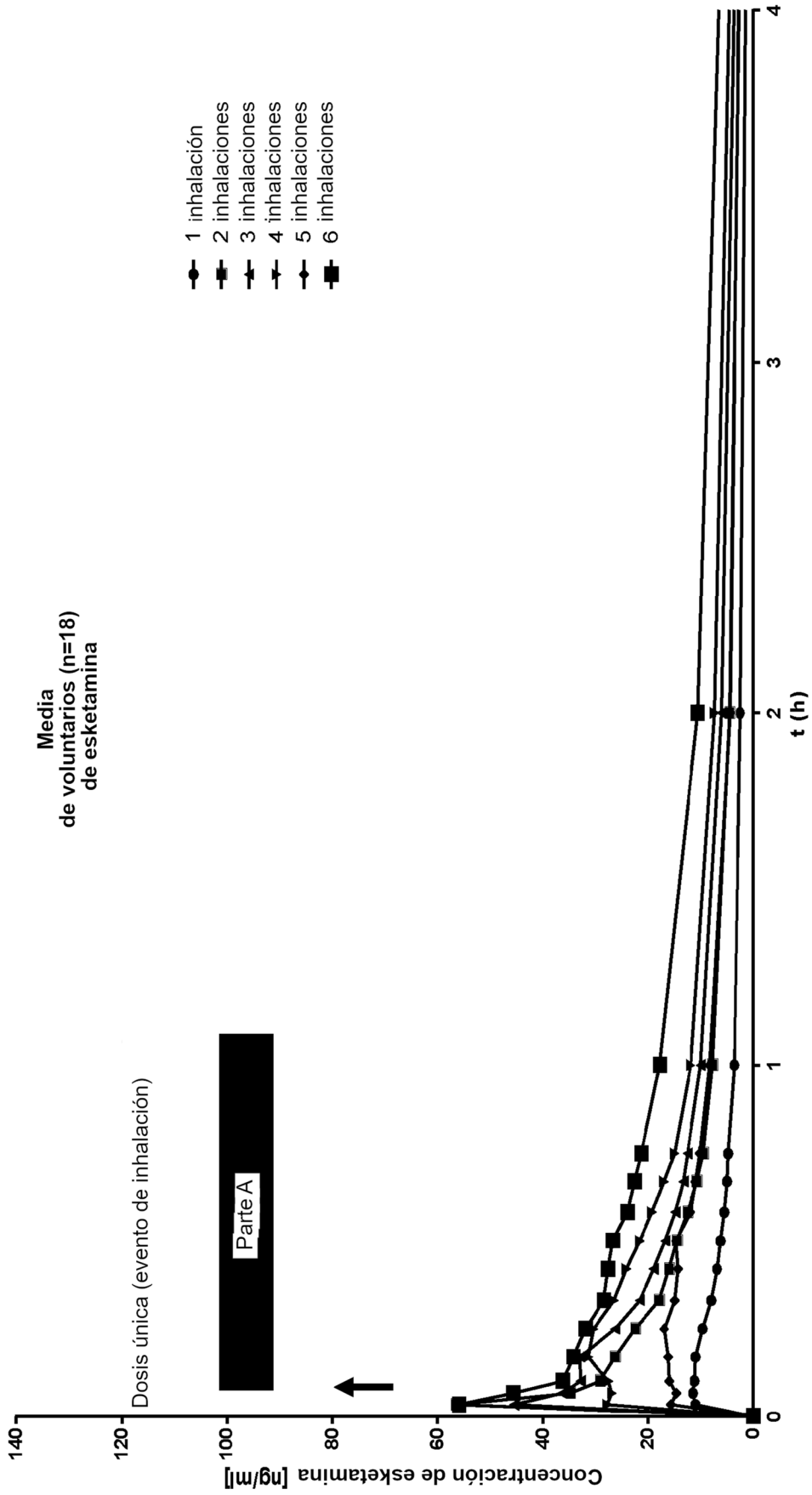


Fig. 7

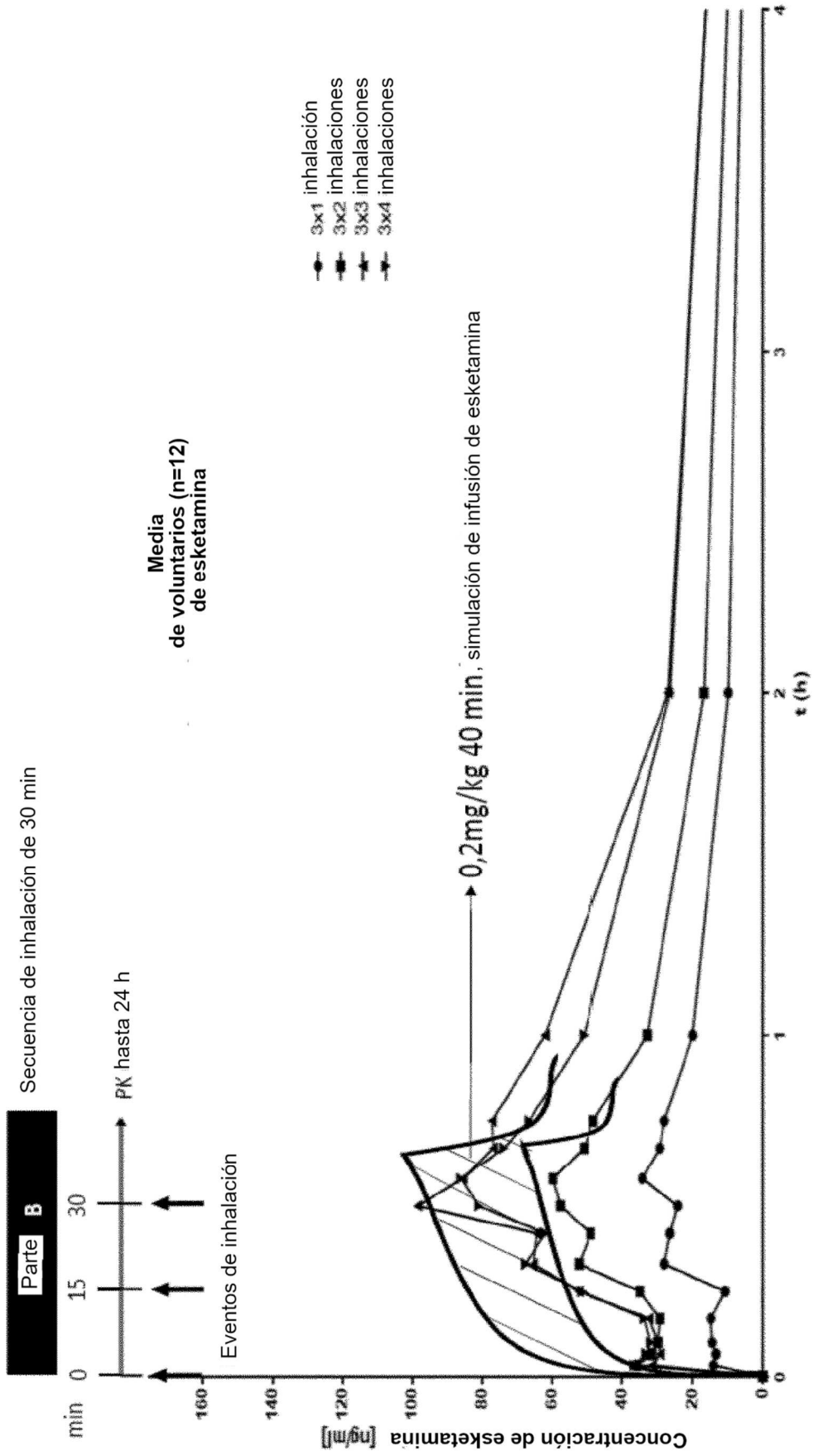


Fig. 8

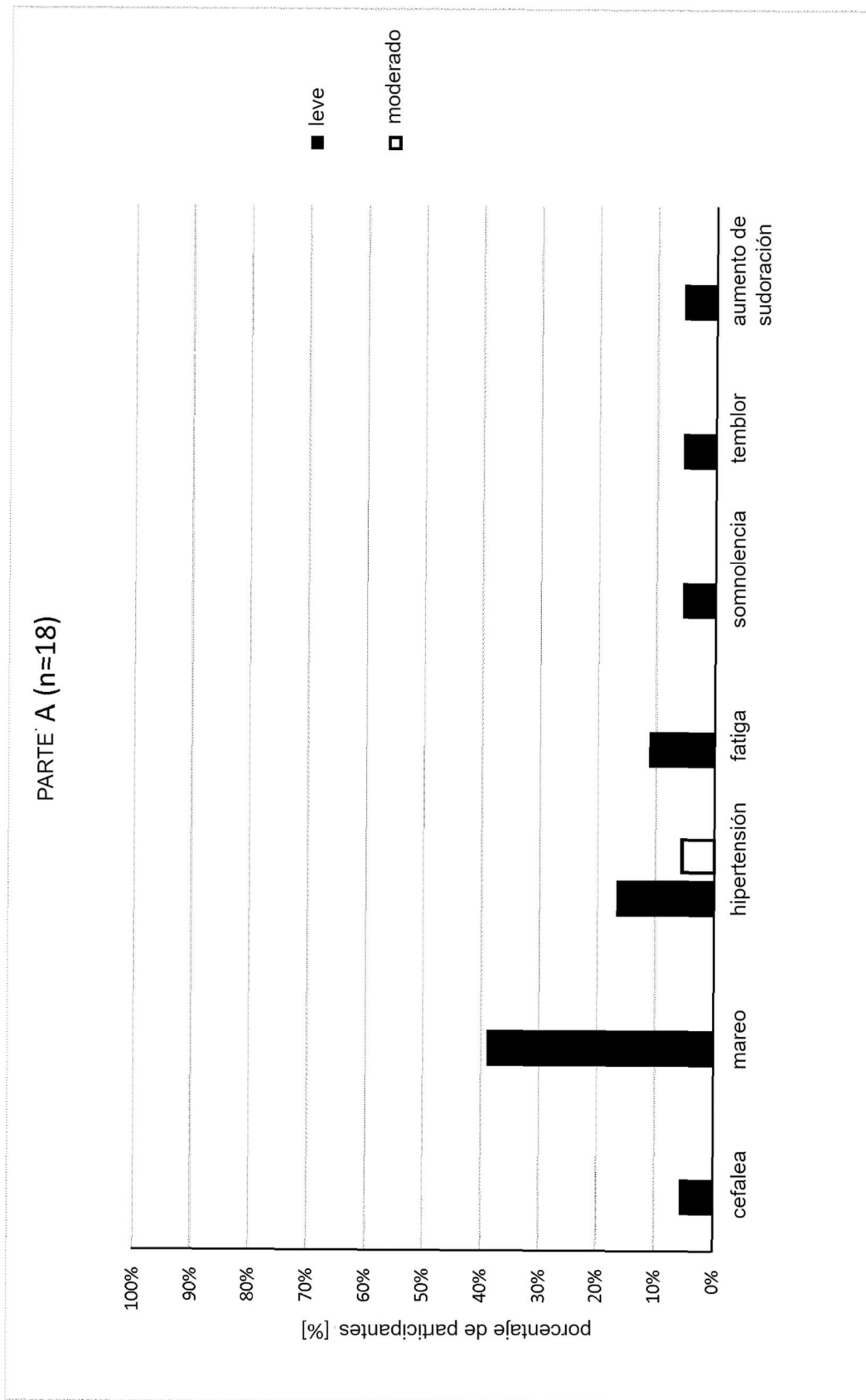


Fig. 9

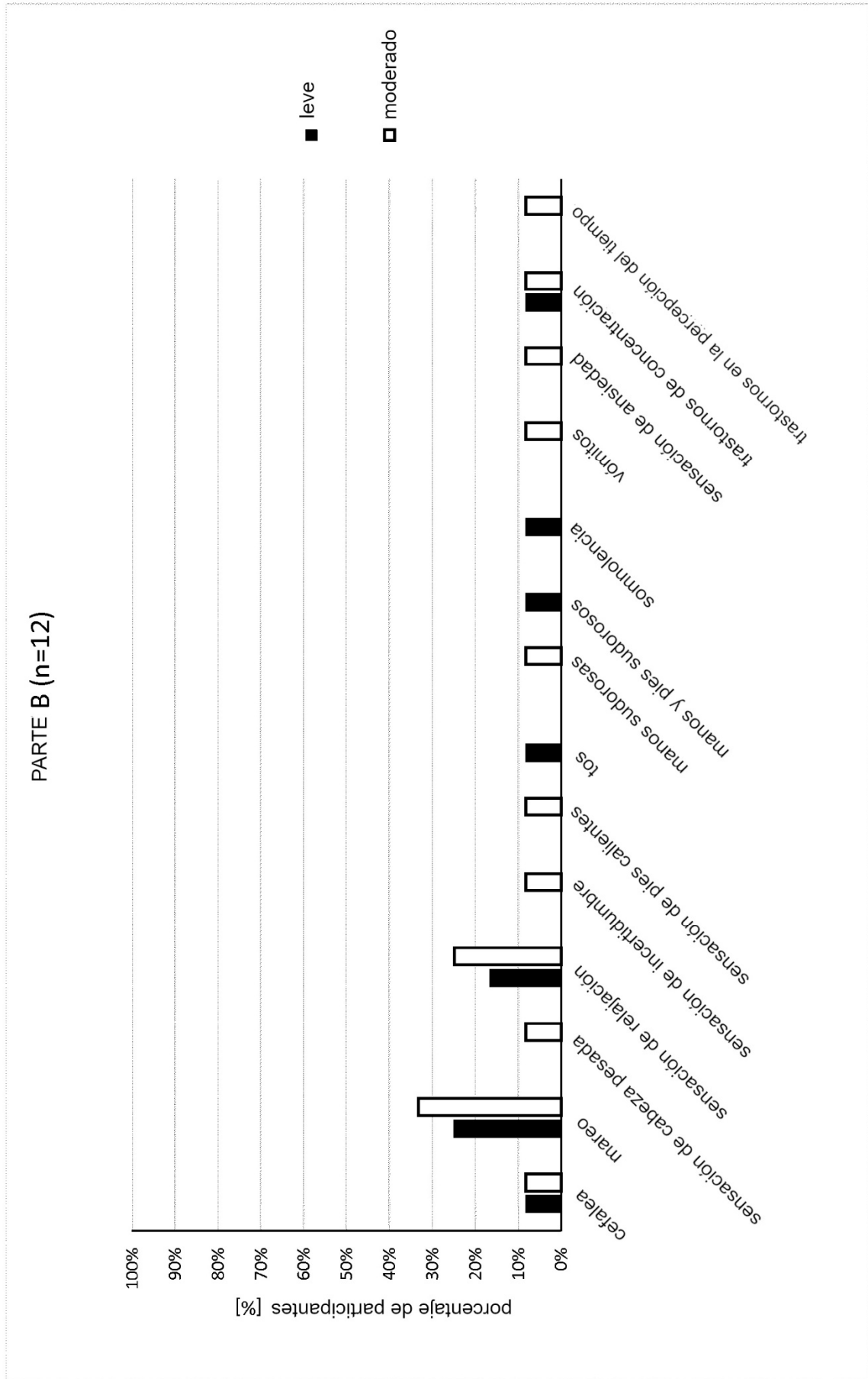


Fig. 10