

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091618 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.17

(51) Int. Cl. A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.09.28

(54) КОМПОЗИЦИЯ КЕТАМИНА В ВИДЕ СУХОГО ПОРОШКА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИИ ИНГАЛЯЦИОННЫМ ПУТЕМ

(31) 17461651.6
(32) 2017.12.29
(33) EP
(86) PCT/EP2018/076394
(87) WO 2019/129397 2019.07.04
(71) Заявитель:
ЦЕЛОН ФАРМА С.А. (PL)

(72) Изобретатель:
Вечорек Мацей, Траткевич Эва,
Перко Пшемислав (PL)
(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Ингаляционная фармацевтическая композиция в виде сухого порошка, содержащая кетамин или его фармацевтически приемлемую соль для применения в способе лечения депрессии ингаляционным путем. Композиция является особенно полезной для лечения фармако-резистентной или трудно поддающейся лечению депрессии.

202091618
A1

202091618

A1

КОМПОЗИЦИЯ КЕТАМИНА В ВИДЕ СУХОГО ПОРОШКА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИИ ИНГАЛЯЦИОННЫМ ПУТЕМ

5 Область технического применения

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей кетамин, в частности к сухой порошкообразной лекарственной форме для применения в способе лечения депрессии ингаляционным путем.

Уровень техники

- 10 Депрессия, особенно рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное расстройство и устойчивая к лечению депрессия (УЛД) являются серьезной проблемой в современном обществе. Были разработаны множество вариантов лечения депрессии, включая монотерапию или комбинированную терапию в удобном для пациентов режиме перорального введения. Однако
- 15 существует относительно высокий процент пациентов, которые являются трудноподдающимися к лечению или частично или полностью резистентными к существующим антидепрессантам. На практике в настоящее время единственным реальным выбором в таких тяжелых случаях может быть электроконвульсивная терапия.
- 20 Кетамин – известный анестетик и анальгетик, используемый для анестезии и при лечении хронической боли. Кетамин является хиральным соединением и может существовать как рацемат и как S-энантиомер (известный как эскетамин) или R-энантиомер (известный как аркетамин). Кетамин может образовывать фармацевтически приемлемые соли и в фармацевтических
- 25 применениях обычно используется в качестве предпочтительной гидрохлоридной соли. Оптическое вращение энантиомера изменяется между кетамином и его солями. Например, в то время как свободное основание эскетамин представляет собой праворотаторный S- (+), гидрохлорид эскетамин представляет собой леворотаторный S- (-).
- 30 Уже около десяти лет исследуется антидепрессивная активность кетамин и его S-изомера (эскетамин), особенно при лечении резистентной к лечению или трудноподдающейся лечению депрессии (G. Serafini et al., The Role of

Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review., Current Neuropsychopharmacology, 2014, 12, 444-461). Резистентная к лечению депрессия - это термин, используемый в клинической психиатрии для описания случаев рекуррентных депрессивных расстройств, при которых отсутствует должная реакция на соответствующие курсы по меньшей мере двух антидепрессантов в определенной дозе в течение определенного времени.

Данные, полученные к настоящему времени, показывают исключительные свойства кетамина и эскетамина. Эффект очень быстрый (через 2-3 часа после введения) и относительно длительный - несколько дней после однократной дозы лекарственного средства. Скорость клинического эффекта удивительно высока и неожиданна, поскольку эффект антидепрессантов, представленных на рынке, проявляется по меньшей мере через две недели, а иногда через три-четыре недели ежедневного приема. Таким образом, кетамин или эскетамин могут применяться в качестве лекарственного средства первого выбора у пациентов с рекуррентной депрессией и повышенным суицидальным риском, которые устойчивы к существующим пероральным антидепрессантам. Масштаб эффекта также очень высок; около 2/3 пациентов с резистентной депрессией реагируют на лечение кетамином.

Знаний по фармакологии кетамина по-прежнему недостаточно. В качестве диссоциативного анестетика препарат может оказывать диссоциативное и психомиметическое действие (ДП). Имеющиеся данные показывают, что эти эффекты коррелируют с системной концентрацией лекарственного средства. Диссоциативные и психомиметические эффекты относятся к числу наиболее часто наблюдаемых побочных эффектов и значительно снижают пригодность для пациентов. Тем не менее существуют группы пациентов, которые реагируют на лечение кетамином, не испытывая эффектов ДП. Следовательно, все еще существует терапевтическое окно, хотя и узкое, для эффективного и безопасного применения кетамина в лечении депрессии без ДП.

Кетамин подвергается обширному эффекту метаболизма первого прохода в печени. В первую очередь норкетамин вырабатывается в качестве

первичного метаболита. Норкетамин затем метаболизируется в другие метаболиты. Данные о норкетамине и других метаболитах все еще не достаточно изучены. По уровню действия на NMDA-рецептор норкетамин во много раз менее активен, чем кетамин. Другие метаболиты также менее активны, чем кетамин. Кроме того, мало что известно о токсичности норкетамина и других метаболитов. Это в сочетании с высокими индивидуальными вариациями их концентраций, зависящими от статуса печеночных ферментов, как правило, делает их нежелательными соединениями. Также имеются данные о корреляции некоторых гидроксильрованных метаболитов кетамина с психотическими и диссоциативными симптомами.

В предыдущих исследованиях кетамин и эскетамин вводили при лечении депрессии внутривенно или интраназально. Попытки перорального введения обычно были безуспешными или эффекты наблюдались только после нескольких недель введения.

В литературе описано множество примеров фармакокинетики кетамина в зависимости от способа введения.

Путь введения с ожидаемым в настоящее время минимальным уровнем метаболитов является внутривенным. После внутривенной инфузии рацемического кетамина в дозе 0,5 мг/кг в течение 40 минут исходное лекарственное средство сохраняет свою системную концентрацию около 200 нг/мл в течение примерно 40 минут, после чего концентрация быстро падает с полупериодом ниже 2 часов. Одновременно норкетамин достигает своей максимальной концентрации на уровне 10-20% от концентрации кетамина. Процентное отношение площади под кривой (ППК) норкетамина к кетамину составляет около 20-40%.

Пероральное введение - это способ введения, после которого ожидается максимальная концентрация метаболитов. Однако после перорального введения препарат быстро подвергается метаболизму с норкетамином. Уровень норкетамина составляет 500-1000% от уровня кетамина. Площадь под кривой (ППК) для норкетамина еще выше, превышая 1000%.

Биодоступность перорально вводимого кетамина очень низкая (около 16-20%); хотя внутривенное введение приводит к заметному увеличению биодоступности кетамина, оно также имеет много недостатков (например, длительная инфузия, дискомфорт пациента, необходимость наблюдения).

- 5 В US 2007/0287753 A1 описано использование кетамина для лечения устойчивой к лечению или трудно поддающейся лечению депрессии. Единственным испытанным препаратом является внутривенная инфузия, также рассматривается возможность трансдермального введения. Интраназальное введение описано только в общих чертах, включая
- 10 интраназальное введение сухого порошкового аэрозольного состава, содержащего тонкоизмельченный порошок кетамина, диспергатор и наполнитель. Однако при интраназальном введении кетамина в ротоглоточную область пациенты проглатывают значительные количества кетамина пероральным путем и могут подвергаться системному
- 15 метаболизму до норкетамина, вызывая нежелательные побочные эффекты.

DE102007009888 раскрывает применение S-кетамина в лечении депрессии, в дозировке от 0,3 мг/кг до 1,0 мг/кг. Хотя все возможные пути введения обычно упоминаются, единственный испытанный препарат – внутривенная инфузия, указанная как предпочтительная.

- 20 WO2013/138322 раскрывает применение эскетамина для лечения трудно поддающейся лечению или резистентной к лечению депрессии. Тест на эффективность эскетамина был описан на условном примере с внутривенной инфузией эскетамина.

- WO2014/143646 и WO2014/152196 раскрывают фармацевтическую
- 25 композицию эскетамина в форме водной композиции гидрохлорида эскетамина, предпочтительно для назального введения, для применения при лечении трудно поддающейся лечению или резистентной к лечению депрессии.

- Мукоадгезивные пероральные формы эскетамина и фармакокинетика
- 30 эскетамина после перорального, интраназального и внутривенного введения описаны в WO2014/020155.

- В К. Jonkman et al., Anesthesiology 127 (4), 675-683, 10, 2017 изучали на здоровых добровольцах безопасность и возможность доставки кетаминa путем ингаляции распыленного раствора гидрохлорида эскетаминa в качестве нового пути введения кетаминa. Было обнаружено, что биодоступность вдыхаемого кетаминa снижалась вследствие как дозозависимого, так и дозозависимого нарушения легочного поглощения. Это было связано с высокой вязкостью эскетаминa; вязкость эскетаминa в три-четыре раза превышает вязкость воды. Из-за этого введение посредством распыления будет неточным и ненадежным.
- 10 Сингх и др., Биологическая Психиатрия 80: 424-413, 2016, наблюдали быстрое начало сильных антидепрессивных эффектов у пациентов с резистентной к лечению депрессией (РЛД) после 40-минутной внутривенной инфузии либо 0,20 мг/кг, либо 0,40 мг/кг эскетаминa. Более низкая доза может обеспечить лучшую переносимость при сохранении эффективности.
- 15 Вышеизложенное иллюстрирует абсолютную медицинскую необходимость и важность разработки высокодозированной лекарственной формы кетаминa, которая является одновременно высокоэффективной, а также удобной и легкой для ежедневного самостоятельного введения пациентом, включая самостоятельное введение на амбулаторной основе, чтобы обеспечить
- 20 высокую комплаентность пациента. Такая рецептура должна, в первую очередь, доставлять терапевтическую дозу кетаминa в кровь, должна характеризоваться высокой эффективностью, в том числе быстрым терапевтическим эффектом и низким риском нежелательных эффектов, таких как ДП, за счет точного дозирования. Такая лекарственная форма
- 25 должна допускать только минимальный уровень системных метаболитов первого прохода, таких как норкетамин и гидроксильированные метаболиты, особенно гарантировать приемлемое соотношение (эс)кетаминa и (эс)норкетаминa, как с точки зрения предотвращения снижения фактически введенного уровня кетаминa, так и нежелательных эффектов метаболитов.
- 30 Задача состояла в том, чтобы достичь аналогичной концентрации кетаминa в плазме крови и, следовательно, аналогичного антидепрессантного эффекта, как это было сделано Сингом и др., при внутривенной инфузии 0,20

мг/кг длительностью 40 мин с использованием способа введения, более удобного для пациента и дающего меньше побочных эффектов.

Вышеуказанные задачи были решены настоящим изобретением, которое обеспечивает высокодозированную и стабильную сухую порошкообразную фармацевтическую композицию кетамина для применения в способе лечения депрессии путем ингаляционного введения надежным, воспроизводимым и удобным способом.

Краткое описание изобретения

Изобретение относится к сухой порошкообразной фармацевтической композиции, содержащей кетамин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве лекарственного средства для применения в способе лечения депрессии путем ингаляционного введения.

Другой аспект изобретения относится к кетамину или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения депрессии, в котором кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят ингаляционным путем в виде сухого порошкообразного фармацевтического препарата.

В ещё одном аспекте изобретение относится к способу лечения депрессии у нуждающегося субъекта, где кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ингаляционным путем в виде сухой порошкообразной лекарственной формы.

Изобретение будет описано более подробно ниже со ссылкой на чертеж, где:

Фигура 1 представляет данные осаждения NGI для композиции Примера 1;

Фигура 2 представляет данные осаждения NGI для композиции Примера 2;

Фигура 3 представляет данные осаждения NGI для композиции Примера 3;

Фигура 4 представляет данные осаждения NGI для композиции Примера 4;

Фигура 5 представляет данные осаждения NGI для композиции Примера 5;

Фигура 6 представляет данные осаждения NGI для композиции Примера 6;

Фигура 7 иллюстрирует зависимость концентрации эскетамина в плазме крови от времени после введения различных разовых доз сухой порошкообразной композиции Примера 2;

5 Фигура 8 иллюстрирует зависимость концентрации эскетамина в плазме крови от времени после введения последовательности разовых доз сухой порошкообразной композиции Примера 2; и

На Фигуре 9 представлено распределение неблагоприятного эффекта после введения сухой порошкообразной композиции по Примеру 2 в части А клинического исследования;

10 На Фигуре 10 представлено распределение неблагоприятного эффекта после введения сухой порошкообразной композиции по Примеру 2 в части В клинического исследования.

Подробное описание изобретения

15 Объектом изобретения является сухая порошкообразная фармацевтическая композиция, содержащая кетамин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве лекарственного средства для применения в способе лечения депрессии путем ингаляционного введения, т. е. введения ингаляционным путем.

20 Другим объектом изобретения является кетамин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения депрессии, где кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят ингаляционным путем в виде сухой порошкообразной лекарственной формы.

25 Другим объектом изобретения является способ лечения депрессии у нуждающегося в этом субъекта, в котором кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ингаляционным путем в виде сухой порошкообразной лекарственной формы.

Предпочтительно, при применении в соответствии с изобретением эскетамин, особенно эскетамин гидрохлорид, пациентом вводится

самостоятельно через легкие путем ингаляции композиции в виде сухого порошка или лекарственной формы в виде сухого порошка эскетамина в последовательности введения, состоящей из нескольких разовых доз (ингаляционные события), например, по меньшей мере, 3 разовых доз, причем каждое ингаляционное событие состоит из множества вдохов, например 1, 2, 3 или 4 вдохов, предпочтительно 3 или 4 вдохов, причем указанные последовательности отделены друг от друга прерывным временным интервалом без ингаляций (период покоя). Предпочтительно, когда последовательность длится по меньшей мере 30 минут, например 30 минут, и включает 3 последовательности введения и прерывным временных интервала между ними относительно равны, то есть составляют 15 минут периода перерыва (отдыха).

Предпочтительно при применении согласно настоящему изобретению эскетамин, особенно гидрохлорид эскетамина, вводится пациентом самостоятельно в легкие путем ингаляции композиции эскетамина в виде сухого порошка или лекарственной формы эскетамина в виде сухого порошка в последовательности продолжительностью 30 минут, состоящей из 3 разовых доз (ингаляционные события), каждое ингаляционное событие, состоящее из 3 или 4 вдохов, при этом каждый вздох соответствует номинальной дозе эскетамина 4 мг в композиции или лекарственной форме в виде сухого порошка. Такая композиция или лекарственная форма описана в Примере 2 ниже. Между такими ингаляционными событиями (однократная доза) предусмотрен прерывной временной интервал без какой-либо ингаляции, предпочтительно два равных прерывных интервала продолжительностью около 15 минут, т.е. первая разовая доза вводится в момент времени 0, вторая разовая доза вводится примерно через 15 минут и третья разовая доза вводится через 30 минут. Такая последовательность позволяет получить профиль концентрации в плазме, который обеспечивает инфузию концентрации в плазме на уровне, оказывающем антидепрессивный эффект, известный из испытаний внутривенных инфузий в уровне техники.

Согласно изобретению термин "кетамин" охватывает рацемический кетамин и его энантиомеры – эскетамин и аркетамин – как в виде свободного основания, так и в виде его фармацевтически приемлемых солей.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кетамин
5 представляет собой эскетамин.

В другом варианте осуществления кетамин представляет собой рацемический кетамин.

Предпочтительной фармацевтически приемлемой солью кетамина является гидрохлорид.

10 В наиболее предпочтительном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению включает эскетамин гидрохлорид.

В другом варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению содержит рацемический кетамина гидрохлорид.

Предпочтительно, при применении согласно изобретению, кетамин, особенно эскетамин, такой как эскетамин гидрохлорид, пациент вводит
15 самостоятельно в легкие путем ингаляции композиции кетамина в виде сухого порошка или лекарственной формы в последовательности введений, состоящей из нескольких разовых доз (ингаляционных событий), таких как по меньшей мере 3 разовые дозы, каждая разовая доза или ингаляционное
20 событие, состоящее из нескольких вдохов, например 1, 2, 3 или 4 вдохов, предпочтительно 3 или 4 вдоха, причем указанные последовательности отделены друг от друга прерывным временным интервалом без каких-либо ингаляций (периода покоя).

Предпочтительно, такая последовательность длится по меньшей мере 30
25 минут, предпочтительно 30 минут, и включает 3 последовательности введения и прерывные интервалы между предпочтительно равны, т. е. составляют 15 минут перерыва (покоя).

Предпочтительно при применении согласно изобретению эскетамин, такой как гидрохлорид эскетамин, вводится пациентом самостоятельно в легкие
30 путем ингаляции композиции или лекарственной формы эскетамин в виде

сухого порошка в последовательности продолжительностью 30 минут, состоящей из 3 однократных доз (ингаляционные события), при этом каждое ингаляционное событие состоит из 3 или 4 вдохов, при этом каждый вдох соответствует номинальной дозе эскетамина 4 мг в композиции или лекарственной форме в виде сухого порошка. Такая композиция или лекарственная форма описана в Примере 2 ниже. Между такими событиями ингаляции (однократная доза) предусмотрен прерывной временной интервал без какой-либо ингаляции, предпочтительно имеют место два равных прерывным интервала продолжительностью около 15 минут, т.е. первая разовая доза вводится в момент времени 0, вторая разовая доза вводится примерно через 15 минут и третья разовая доза вводится через 30 минут. Такая последовательность позволяет получить профиль концентрации в плазме, который обеспечивает инфузию концентрации в плазме на уровне, оказывающем антидепрессивный эффект, известный из испытаний внутривенных инфузий в уровне техники.

Используемый здесь термин "лекарство" может быть использован взаимозаменяемо с термином "лекарственное средство". Следует понимать, что "лекарство" и "лекарственное средство" имеют по существу одно и то же значение с точки зрения изобретения.

Термин "резистентная к лечению или трудно поддающееся лечению депрессия" (treatment-resistant or treatment refractory depression" (TRD)) хорошо известен в данной области и означает депрессию у пациентов, не реагирующих по меньшей мере на по меньшей мере две предшествующие попытки адекватного антидепрессивного лечения с применением общеизвестных антидепрессантных терапий. Указанный термин в общем раскрыт например в US 8,785,500 и US 2015/0056308.

Термин "биполярное расстройство" хорошо известен в данной области и означает расстройство, которое вызывает периоды депрессии и периоды аномально повышенного настроения.

Термин "рекуррентная депрессия" хорошо известен в данной области и означает расстройство, характеризующееся по меньшей мере двумя

неделями пониженного настроения (см. [https://en.wikipedia.org/wiki/Depression_\(mood\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Depression_(mood))), которое присутствует в большинстве ситуаций.

5 Согласно одному аспекту композиция согласно изобретению содержит от 2 мг до 100 мг кетамина в пересчете на свободное основание в номинальной единичной дозе.

В конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению содержит от 2 мг до 60 мг кетамина, в частности от 2 мг до 40 мг кетамина, например от 3 мг до 15 мг кетамина, в пересчете на свободное
10 основание в номинальной единичной дозе.

В другом варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению дополнительно содержит одну или более добавок, выбранных из группы, состоящей из углеводного наполнителя в количестве от 30% до 95% по массе и стабилизирующего агента в количестве от 0,2% до 3% по
15 массе от общей массы композиции.

Композиция содержит кетамин, в частности эскетамин гидрохлорид, имеющий средний диаметр частиц d_{50} 1-10 мкм, такой как 1-8 мкм, в частности 3 мкм, d_{10} 0,2-5 мкм и d_{90} 3-35 мкм.

Средний размер частиц d_{50} – это параметр, полученный методом лазерной
20 дифракции с сухой дисперсией с использованием лазерного дифрактометра Sympatec HELOS, прикрепленного к фидеру ASPIROS. Для измерения сырой кетамин, в частности эскетамин гидрохлорид, диспергируют под давлением 3,0 бар в общем количестве 30 мг на образец.

25 Композиция представляет собой лекарственную форму в виде сухого порошка для введения с помощью ингаляторов для сухого порошка. Для этой цели можно использовать традиционные обычные ингаляторы сухого порошка.

Термин «сухой порошок» известен специалисту в данной области техники и
30 должен толковаться обычным образом как твердая смесь частиц, которая

псевдооживается, когда пациент вдыхает после приведения в действие ингалятора.

Термин «номинальная единичная доза» в соответствии с изобретением относится к дозе кетамина, присутствующей (загруженной) в композиции, которая предназначена для однократного введения. Номинальная единичная доза может быть измеренной дозой сухого порошка, который должен быть готов для приема пациентом, содержащейся в одной единице, такой как капсула или одиночное отделение в блистере, или дозой, которая должна быть взята для доставки из резервуара для сухого порошка с несколькими дозами.

Термин «выпускная доза» относится к пропорции номинальной единичной дозы, которая выходит/покидает устройство после вдоха пациентом.

Сухая фармацевтическая композиция или лекарственная форма в виде сухого порошка для применения в соответствии с изобретением может содержать дополнительные фармацевтические наполнители, то есть одну или несколько добавок, выбранных из группы, состоящей из углеводного наполнителя (носителя) в количестве от 30% до 95% по массе и стабилизирующего агента в количестве от 0,2% до 3% по массе от общей массы композиции.

Подходящим углеводным наполнителем (носителем) может быть лактоза, D-маннит, моногидрат глюкозы, трегалоза, в частности дигидрат трегалозы, эритрит, декстроза, мальтоза, сорбит или ксилит. Особенно удобным наполнителем является микронизированная лактоза, такая как моногидрат лактозы или безводная лактоза, а именно моногидрат лактозы, имеющий подходящую гранулометрию. Подходящая гранулометрия определяется как имеющая d50 30-200 мкм (Sympatec HELOS) в качестве основной грубой фракции (особенно 80 мкм). Примерами подходящих коммерческих марок моногидратов лактозы являются Lactohale 200 (LH200), Lactohale 100 (LH100) и Lactohale 200LP. Различные типы ингаляторов могут требовать соответствующего выбора типа лактозы, наиболее подходящего для их

эксплуатации. Такой выбор находится в пределах общих навыков квалифицированного специалиста.

Типичное количество наполнителя в композиции по изобретению составляет 30-95% по массе, в частности 30-80% по массе, от общей массы композиции.

- 5 Фармацевтические наполнители/добавки включают также стабилизатор (ещё называемый агентом регулирования силы – APC), т.е. вещество, которое снижает адгезию и когезию. Подходящими стабилизаторами являются, например, стеарат магния, лецитин и аминокислоты, такие как лейцин. Особенно предпочтительным стабилизатором является стеарат магния.
- 10 Стабилизатор "нарушает" слабые связывающие силы между мелкими частицами и, таким образом, способствует удерживанию частиц разделенными, снижает самоадгезию мелких частиц, а также прилипание к другим частицам в составе, если такие другие частицы присутствуют, снижает адгезию к внутренним поверхностям ингалятора, а также улучшает
- 15 реологические свойства порошка - текучести порошка.

Количество стабилизатора в композиции по изобретению составляет 0,2-3% по массе, особенно 0,8% по массе, по отношению к общей массе композиции.

- 20 Композицию или лекарственную форму для применения согласно настоящему изобретению получают путем смешения в смесителе с высоким сдвигом наполнителя/носителя подходящей гранулометрии со стабилизатором, и затем добавляют кетамин, в частности эскетамин гидрохлорид, подходящей гранулометрии и снова смешивают в смесителе с
- 25 высоким сдвигом.

Альтернативно, кетамин, особенно эскетамин гидрохлорид, подходящей гранулометрии совместно обрабатывают (смешивают) со стабилизатором в смесителе с высоким сдвигом, и затем добавляют наполнитель/носитель и снова смешивают в смесителе с высоким сдвигом.

Композиция представляет собой сухую порошкообразную массу для введения с применением сухих порошковых ингаляторов. Для этой цели можно использовать традиционные типичные сухие порошковые ингаляторы.

Лекарственная форма может быть введена тремя видами устройств:

- 5 одноразовый ингалятор, в котором каждая доза, например, в капсуле, загружается в устройство перед применением; ингалятор с несколькими дозами, в котором в устройство предварительно загружена масса сухого порошка с множеством доз; и многодозовый ингалятор, в котором множество разовых доз индивидуально герметизируют в отдельных отсеках, например
- 10 в блистерной полости, и выпускают каждый раз, когда устройство приводится в действие. Предпочтительным является ингалятор с несколькими единичными дозами, в котором множество разовых доз индивидуально герметизируют, например, в блистере, и выпускают каждый раз, когда устройство приводится в действие.

- 15 В одном варианте применения согласно изобретению, как определено выше, лекарственное средство для введения ингаляционным путем представляет собой блистер с множеством индивидуальных номинальных единичных доз, предварительно отмеренных и индивидуально запечатанных. Одним из предпочтительных примеров такого ингалятора является ингалятор типа
- 20 Diskus.

В другом варианте применения согласно изобретению, как определено выше, лекарственное средство для введения ингаляционным путем представляет собой капсулу с одной номинальной единичной дозой.

- В другом варианте применения согласно изобретению, как указано выше,
- 25 лекарственное средство для введения однократной дозы ингаляционным путем представляет собой многодозовый порошковый резервуар.

Композиция для применения согласно изобретению обеспечивает выпускную дозу по меньшей мере 1,0 мг кетамин в пересчете на свободное основание, соответствующую 1,2 мг кетамин гидрохлорида.

- 30 Доля дозы, поступающая локально непосредственно в легкие, с помощью композиции для применения согласно настоящему изобретению составляет,

по меньшей мере, 40%, например, от 40 до 50%, в частности от 40 до 60%, особенно до 85%, от выпускной единичной дозы.

Выпускная доза представляет собой часть номинальной единичной дозы, которая выпускается из ингалятора и покидает ингалятор в виде аэрозоля и, следовательно, доступна пациенту.

Только часть выпускаемой дозы достигает легких и попадаю в циркуляцию крови пациента в виде дозы, доставленной в легкие (также называемая дозой тонкодисперсных частиц - FPD) или фракция, доставляемая в легкие (также называемая фракцией тонкодисперсных частиц - FPF). Некоторая часть достигает желудочно-кишечного тракта орофарингеальным и оральным путями, то есть проглатывается и участвует в нежелательном первичном метаболизме.

Неожиданно было обнаружено, что, несмотря на хорошо известные проблемы с лекарственными формами в виде сухого порошка с высокими дозами активного вещества для ингаляционного введения через легкие, может быть получена однородная и стабильная высокодозная композиция кетамин в виде сухого порошка, особенно гидрохлорида эскетамин, которая при введении ингаляционным путем обеспечивает терапевтический уровень кетамин в циркулирующей крови пациента, то есть по меньшей мере от 50 до 100 нг/мл, например, от 70 до 100 нг/мл, например, 70-80 нг/мл, например, около 100 нг/мл. Терапевтический уровень кетамин связан с уровнем в крови, который эффективен при лечении депрессии, особенно рекуррентного депрессивного расстройства, такого как резистентная или трудно поддающаяся лечению депрессия, и может зависеть от субъекта, пола, возраста, тяжести заболевания, типа ингалятора и может варьировать в зависимости от того, является ли кетамин рацемическим кетамином или энантиомерным кетамином.

Доля распыляемой дозы, доставляемой в легкие, неожиданно высока, в отличие от типичных ингаляционных композиций, для которых стандартом доставки в легкие является только 15-20% распыляемой дозы.

Доля распыляемой дозы, доставляемая локально непосредственно в легкие (также называемая фракцией тонкодисперсных частиц - FPF), может быть определена с использованием хорошо известных и обычных способов и методик. Такие способы и методики включают любой из способов, описанных в Европейской Фармакопее 9.0, глава 2.9.18, Препараты для ингаляции; Аэродинамическая оценка тонкодисперсных частиц для определения дозы тонкодисперсных частиц. В частности, фармацевтический импактор нового поколения (NGI) (Европейская фармакопее Устройство E) может быть использован для оценки и контроля распределения аэродинамических частиц по размерам (APSD). Устройство DPI представлено на рис. 2.9.18.-12 и 2.9.18.-13 на стр. 333 Европейской Фармакопее 9.0.

Выпускаемая доза, а также Доза и Фракция мелких частиц (FPF и FDP) сильно зависят от двух факторов – от рецептуры и от устройства. Для устройства наиболее дискриминационным фактором для выпускаемой дозы является сопротивление. Сопротивление сухого порошкового ингалятора (DPI) – это внутренняя величина, которая зависит от конструкции ингаляционного канала, дозирующего стакана и воздухозаборников. DPI можно разделить на четыре группы сопротивления (низкое, среднее, средне-высокое, высокое) по отношению к потоку вдоха, необходимому для создания перепада давления 4 кПа. Это значение было выбрано потому, что оно рекомендовано фармакопеей для характеристики дозы вне организма, выпускаемой DPI. Дополнительно для капсул на основе DPI может быть ограничено удержание порошка в капсуле и устройстве, что приводит к снижению излучаемой дозы.

Тестирование выпускаемой дозы является относительно простым. Устройство "выстреливает" в пробоотборное устройство, которое позволяет улавливать измеренную дозу на фильтре. Аэродинамическое распределение частиц по размерам вдыхаемых продуктов измеряется с использованием метода многоступенчатого каскадного воздействия, здесь импактор нового поколения (NGI). Собранное количество активного ингредиента дополнительно определяют анализом с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Ингаляторы испытывают

при заданной скорости потока, и перепад давления на ингаляторе составляет 4,0 кПа в соответствии с Европейской Фармакопеей.

5 Эффективный захват частиц обеспечивается путем покрытия поверхности для сбора частиц каждой из ступеней 1-7, а также микро-дроссельного коллектора и основы предварительного сепаратора веществом покрытия. Центральная чаша предварительного сепаратора заполнена соответствующим разбавителем.

10 После выгрузки порошка в NGI (количество срабатываний на ударный элемент $n=1$ для одного анализа) путем открытия двухходового электромагнитного клапана на необходимое время при управлении потоком, создающем перепад давления на ингаляторе 4 кПа, выполняются следующие операции:

I. Этапы 1-7 и микро-дроссельный коллектор. Каждая стадия промывается соответствующим разбавителем (экстракция лекарственного вещества). Поднос NGI, загруженный чашками на мягкое коромысло Копли, 15 осторожно встряхивают в течение 10 минут.

II. Переходник мундштука. Осажденный ингаляционный порошок на переходнике промывают соответствующим разбавителем в объемной колбе и обрабатывают ультразвуком в течение 10 минут.

20 III. Индукционный порт. Осажденный ингаляционный порошок из индукционного порта промывают соответствующим разбавителем в объемную колбу и обрабатывают ультразвуком в течение 10 минут.

IV. Предварительный сепаратор. Осажденный ингаляционный порошок из этого компонента промывают соответствующим разбавителем в 25 объемную колбу и обрабатывают ультразвуком в течение 10 минут.

Окончательно отобранные образцы с каждой стадии ударного элемента фильтруют и анализируют высокоэффективной жидкостной хроматографией.

30 Композиция для применения в соответствии с настоящим изобретением имеет соответствующий профиль фармакокинетики кетамина, в частности гидрохлорида эскетамин, который позволяет достичь приблизительно 50-100 нг/мл концентрации кетамина в плазме в течение 40 минут после легочного введения непосредственно в легкие путем ингаляции. Указанная

концентрация в плазме соответствует концентрации обеспечения антидепрессивного эффекта. Поддержание указанной концентрации во времени имитирует 40-минутную внутривенную инфузию, которая, как известно, эффективна при депрессии и хорошо переносится.

- 5 Настоящее изобретение далее будет описано со ссылкой на сопровождающие примеры, которые не предназначены для ограничения.

Примеры

Общий методика получения:

- 10 Моногидрата лактозы и стеарата магния совместно просеивают через 0,25 мм меш и перемешивают в смесителе с высоким усилием сдвига в течение 3 минут. Полученную смесь просеивают с активным веществом через 0,5 мм меш и перемешивают в смесителе высокого сдвига в течение 5 минут.

Для устранения электростатических зарядов в процессе используют антистатические полиэтиленовые мешки.

15

Процесс вакуумного заполнения (блистеры):

- Для заполнения блистеров используют процесс формирования дозы вакуумно-барабанной технологии. Объем блистерной полости составляет от 15 to 45 мм³ (особенно около 30 мм³). Порошок, помещаемый в полость, 20 составляет от 10 до 30 мг (особенно 23 мг).

В процессе работы вакуумно-барабанное устройство имеет следующие параметры:

Вакуумное давление: -0-500 мБар, особенно 50-400 мБар

Давление флюидизации: -0,1-0,4 бар

- 25 Время флюидизации: 50-2000 мс, особенно 50-300 мс

Время заполнения: 50-700 мс, особенно 50-400 мс

Время герметизации: 100-600 мс

Испытания на герметичность заполненных блистеров проводят под вакуумом.

- 30 Наконец, блистерные полоски наматываются на медицинское устройство.

Процесс наполнения (капсулы):

Заполняемые капсулы помещают в гнезда закрытыми концами вниз. Порошок выгружается из дозатора и поступает непосредственно в капсулы. Порошок, которым должны быть заполнены капсулы, помещается в дозатор, может быть утрамбован и выгружен в капсулы.

- 5 В процессе работы параметры устройства для наполнения капсул составляют:
- Вращение: 1-70 об / мин
- Высота трамбовки: 1-10мм
- Высота дозатора: 1-250мм
- 10 Наконец, заполненные капсулы монтируются в медицинское устройство.

Сухой ингаляционный порошок кетамина для блистеров и капсул

Следующие композиции были получены в соответствии с вышеуказанной общей методикой массой 0,9 кг.

15 Пример 1

Ингредиент	Количество (мг/единица измерения)
эскетамина гидрохлорид	3.45 (соответствует 2,99 мг эскетамина)
Моногидрат лактозы LH200 LP	19.16
Стеарат магния	0.39

20

Пример 2

Ингредиент	Количество (мг/единица измерения)
эскетамина гидрохлорид	4.61 (соответствует 4 мг эскетамина)
Моногидрат лактозы LH200 LP	18.20
25 Стеарат магния	0.18

Пример 3

Ингредиент	Количество (мг/единица измерения)
эскетамина гидрохлорид	5.06 (соответствует 4,39 мг эскетамина)
30 Моногидрат лактозы LH200 LP	17.581
Стеарат магния	0.359

Композиции были признаны однородными в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи 2.9.40. Среднее содержание эскетамина гидрохлорида (n=10) находилось в пределах 92,5 - 107,5% от номинальной дозы.

- 5 Было обнаружено, что процесс масштабируется до 1,8 кг.

Аэродинамическое распределение частиц по размерам (APSD)
испытания составов примеров 1, 2 и 3 изобретения.

- Композиции по примерам 1, 2 и 3 изобретения были испытаны с использованием фармацевтического импактора нового поколения (NGI)
10 (Европейская фармакопея Аппарат Д) в соответствии с методикой для порошковых ингаляторов.

- Результаты испытаний представлены ниже в Таблице 1 и на Фигуре 1 (Пример 1), Фигуре 2 (Пример 2) и Фигуре 3 (Пример 3), где верхние диаграммы представляют данные APSD для всей NGI и нижние диаграммы
15 представляют данные APSD для стадий 1-7 и микро-дроссельного коллектора. Для результатов испытаний используются следующие сокращения:

MA –адаптер

T – индукционный порт

- 20 PS – предварительный сепаратор

S1-S7 – стадии NGI

MOC – микро-дроссельный коллектор

ISM – отсортированная масса в импакторе; масса, поступающая в импактор, за исключением неотсортированных частей

- 25 MMAD (мкм) – среднемассовый аэродинамический диаметр. Определяется как диаметр, при котором 50% частиц по массе больше, а 50% меньше.

GSD – геометрическое стандартное отклонение. Измерение разброса аэродинамического распределения частиц по размерам.

FPF – фракция тонкодисперсных частиц (%)

- 30 FPD – доза тонкодисперсных частиц

Таблица 1. Данные по осаждению NGI

Пример №	1	2	3
MA [мг]	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 (мг)	1.00	1.99	1.88
Общая масса в импакторе (мг)	1.07	2.15	2.06
Общая масса в системе (мг)	1.87	3.32	3.70
Масса в импакторе/ дозаторе (мг)	1.07	2.15	2.06
Масса в системе/ дозаторе (мг)	1.87	3.32	3.70
FPD ≤ 5.0 мкм (мг) эскетамина	1.0	1.7	1.6
FPF ≤ 5.0 мкм (%)	49.0	51.0	44.0
MMAD (мкм)	2.6	2.9	3.0
GSD	1.8	1.8	1.8

Полученные результаты показали продукт с ожидаемыми качественными характеристиками.

- 5 Состав по изобретению продемонстрировала подходящую гомогенность и очень высокий уровень фракций мелких частиц, с:

FPF > 49%, FPD 1.0 мг; и излучаемая доза: 2,3 мг, Пример 1

FPF > 47%, FPD: 1.7 мг; и излучаемая доза: 3.6 мг, Пример 2, и

FPF > 44%, FPD: 1.6 мг; и излучаемая доза: 3.9 мг, Пример 3.

10

Сухой ингаляционный порошок эскетамина для капсул

Следующие составы были получены в соответствии с вышеуказанной общей методикой в масштабе 0,9 кг.

Пример 4

	Ингредиент	Количество (мг/единица измерения)
5	эскетамина гидрохлорид	5.00 (соответствует 4.34 мг эскетамина)
	Моногидрат лактозы LH200 LP	19.8
	Стеарат магния	0.2

Пример 5

10	Ингредиент	Количество (мг/единица измерения)
	эскетамина гидрохлорид	10.00 (соответствует 8.67 мг эскетамина)
	Моногидрат лактозы LH200 LP	39.6
	Стеарат магния	0.4

Пример 6

15	Ингредиент	Количество (мг/единица измерения)
	эскетамина гидрохлорид	20.00 (соответствует 17.34 мг эскетамина)
	Моногидрат лактозы LH200 LP	79.2
20	Стеарат магния	0.8

Аэродинамическое распределение частиц по размерам (APSD)

испытания композиций по примерам 4, 5 и 6 изобретения.

Композиции по примерам 4, 5 и 6 изобретения были испытаны с использованием фармацевтического импактора нового поколения (NGI) (Европейская Фармакопея аппарат Е) в соответствии с методикой для порошковых ингаляторов.

Результаты испытаний представлены в Таблице 2 ниже и на фигурах (Пример 4), Фиг.5 (Пример 5) и Фиг. 6 (Пример 6) чертежа, где более высокие диаграммы представляют данные APSD для всего NGI, а более низкие диаграммы представляют данные APSD этапов 1-7 и МОС.

Таблица 2. Данные об отложении NGI

Example No	4	5	6
MA [мг]	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 (мг)	2.61	4.36	8.83
Общая масса в импакторе (мг)	2.97	5.03	10.45
Общая масса в системе (мг)	3.98	7.30	15.49
Масса в импакторе/ дозаторе (мг)	2.97	5.03	10.45
Масса в системе/ дозаторе (мг)	3.98	7.30	15.49
FPD ≤ 5.0 мкм (мг) эскетамина	2.4	3.9	7.9
FPF ≤ 5.0 мкм (%)	59	54	51
MMAD (мкм)	3.0	3.0	3.2
GSD	1.9	1.9	2.6

Полученные результаты показали продукт с ожидаемыми качественными характеристиками.

Изобретенная рецептура продемонстрировала соответствующую однородность и очень высокий уровень фракций мелких частиц, при этом:
 FPF > 59%, FPD: 2.4 мг; излучаемая доза: 4.2 мг, Пример 4
 FPF > 54%, FPD: 3.9 мг; emitted dose: 7.1 мг, Пример 5, и
 FPF > 51%, FPD: 7.9 мг; emitted dose: 16.5 мг, Пример 6.

Сухой порошкообразный фармацевтический состав изобретения обеспечивает выброс дозы эскетамина гидрохлорида на уровне до 97%, например, до 85% от номинальной дозы и не менее 40% от фракции

тонкодисперсных частиц (фракции, поступающей в легкие) для выпускной дозы эскетамина.

Пример 7

5 **Фармакокинетика ингаляционного сухого порошка эскетамина у здоровых добровольцев**

10 Лекарственную форму эскетамина гидрохлорида в виде сухого порошка по Примеру 2 вводили здоровым добровольцам непосредственно в легкие с использованием ингалятором сухого порошка (DPI) (путем самостоятельного введения).

Одна порция вдыхаемой лекарственной формы в виде сухого порошка содержала 4,6 мг эскетамина гидрохлорида, что соответствует 4 мг эскетамина в виде свободного основания и вспомогательных веществ - 18,22 15 мг моногидрата лактозы и 0,18 мг стеарата магния.

Однократная доза представляла собой ингаляционное событие, состоящее из 1-6 вдохов, то есть от 4 до 24 мг номинальной дозы эскетамина в виде свободного основания.

В части А исследования, разработанного в виде одноцентрового 20 исследования с однократной увеличивающейся дозой, лекарственное средство доставлялось в однократной дозе один раз в день (до 6 последовательных вдохов) 18 здоровым добровольцам. Испытуемые были разделены на 6 когорт, получавших 1, 2, 3, 4, 5 или 6 вдохов в однократных дозах (ингаляционные события) соответственно.

25 Сбор образцов крови для определения концентрации эскетамина и эсноркетамина и расчет фармакокинетических параметров проводили в течение 24 часов после начала исследования.

Целью исследования было определить количество вдохов, необходимое для получения концентрации в плазме крови, аналогичной той, которая 30 достаточна для достижения антидепрессивного эффекта, как для 0,20 мг/кг 40-минутной внутривенной инфузии. На основании литературных данных можно предсказать, что это соответствует концентрации при 40 мин инфузии примерно от 60 до 100 нг/мл. Также была поставлена цель определить

количество вдохов, позволяющих избежать резкого пика концентрации в плазме крови, что считается важным фактором, индуцирующим неблагоприятные психомиметические и диссоциативные эффекты.

Результаты части А исследования представлены на Фиг. 7, на которой представлено изменение концентрации эскетамина в плазме крови с течением времени после введения различных однократных доз композиции в виде сухого порошка по Примеру 2. Как видно, количество вдохов, позволяющее получить концентрацию эскетамина в плазме крови, достаточную для обеспечения антидепрессивного эффекта и без резкого пика указанной концентрации, было определено равным 1-4 , что соответствует 4-16 мг номинальной дозе эскетамина в пересчете на свободное основание.

Поэтому для следующей части В исследования была выбрана однократная доза (ингаляционное событие), состоящая из 1-4 вдохов.

В части В исследования композицию по Примеру 2 вводили 12 здоровым добровольцам, разделенным на 4 когорты, в четырех различных однократных дозах каждой когорте (т. е. каждая однократная доза состояла из 1, 2, 3 или 4 вдохов соответственно) в течение одного дня в последовательности введения, состоящей из трех введений однократной дозы (ингаляционное событие) в течение 30 минут, при этом между ингаляционными событиями были 15-минутные перерывы, т. е. первую однократную дозу вводили в 0 мин., вторую однократную дозу вводили через 15 мин, а третью однократную дозу вводили через 30 мин.

Цель части В исследования состояла в том, чтобы исследовать фармакокинетические свойства эскетамина при различных схемах дозирования у здоровых людей и определить схему, которая позволяет достичь соответствующей концентрации в плазме крови с течением времени, чтобы имитировать 40-минутную внутривенную инфузию (Часть В).

Результаты части В исследования представлены на Фиг. 8, на которой представлено изменение концентрации эскетамина в плазме крови с течением времени после введения различных разовых доз сухого порошкообразного состава по Примеру 2 в последовательности из 3 введений однократных доз в течение 30 минут. На Фиг. 8 также показано

(область между двумя жирными черными линиями) моделирование концентрации эскетамина в плазме крови после 40-минутной внутривенной инфузии 0,2 мг/кг.

5 Как видно из Фиг. 8, последовательность введения 3 однократных доз, состоящих из 3 или 4 вдохов, позволила получить профиль концентрации плазмы достаточно хорошо имитирующий внутривенную инфузию эскетамина на уровне, соответствующем обеспечению антидепрессивного эффекта.

10 Как в части А, так и в части В исследования неблагоприятные эффекты контролировались и оценивались психиатром. Сводная информация о побочных эффектах представлена на Фиг. 9 и 10. Как видно, никаких серьезных последствий не наблюдалось, все побочные эффекты оценивались как легкие, иногда умеренные. Психомиметические эффекты были промежуточными и продолжались до 30 минут после введения
15 препарата. Не было никаких прекращений из-за побочных эффектов или токсичности.

Вышеизложенное показывает, что ингаляционное введение эскетамина, то есть непосредственно в легкие, является перспективным способом лечения депрессии, в частности терапевтически резистентной депрессии (TRD),
20 путем удобного самостоятельного введения пациентом. Профиль концентрации в плазме крови достаточно ровный, соответствует целевому профилю и безопасен для хронического введения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в виде сухого порошка, содержащая кетамин или его фармацевтически приемлемую соль для применения в
5 способе лечения депрессии путем прямого ингаляционного введения в легкие.
2. Кетамин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения депрессии, где кетамин или его фармацевтически
10 приемлемую соль вводят ингаляционным путем в виде сухой порошкообразной фармацевтической композиции.
3. Композиция или кетамин для применения по п.п. 1 или 2, где фармацевтически приемлемой солью является гидрохлорид.
15
4. Композиция или кетамин для применения по любому из п.п. 1 - 3, где кетамин представляет собой эскетамин гидрохлорид.
5. Композиция или кетамин для применения по любому из п.п. 1 - 4, где
20 композиция содержит от 2 мг до 100 мг тонко измельченного кетамина в пересчете на свободное основание на номинальную единичную дозу.
6. Композиция или кетамин для применения по п. 5, где композиция содержит от 2 мг до 40 мг тонко измельченного кетамина в пересчете на свободное
25 основание на номинальную единичную дозу.
7. Композиция или кетамин для применения по п. 6, где препарат содержит 4 мг тонко измельченного эскетамин в пересчете на свободное основание на номинальную единичную дозу.

8. Композиция или кетамин для применения по любому из п.п. 1 - 7, где композиция содержит одну или более добавок, выбранных из группы, состоящей из углеводного наполнителя в количестве от 30% до 95% по массе и стабилизирующего агента в количестве от 0,2% до 3% по массе в расчете на общую массу композиции.
9. Композиция или кетамин для применения по любому из п.п. 1 - 8, где композиция содержит кетамин со средним диаметром частиц d_{50} 1-10 мкм, d_{10} 0,2 – 5 мкм и d_{90} 3-35 мкм, измеренный методом лазерной дифракции.
10. Композиция или кетамин для применения по любому из п.п. 5 - 9, причем композиция обеспечивает выпускную дозу по меньшей мере 1,0 мг кетамина в расчете на свободное основание, соответствующее 1,2 мг кетамина гидрохлорида.
11. Композиция или кетамин для применения согласно пункту 10, где доля выпускной дозы, поступающей в легкие, составляет не менее 40%.
12. Композиция или кетамин для применения по любому из п.п. 1 - 11, где композиция для введения ингаляционным путем заключена в блистер со множеством индивидуальных номинальных единичных доз, предварительно дозированных и индивидуально запечатанных.
13. Композиция или кетамин для применения по любому из п.п. 1 - 11, в котором лекарственное средство для введения ингаляционным путем заключено в капсулу с одной номинальной единичной дозой.
14. Композиция или кетамин для применения по любому из п.п. 1 - 11, где лекарственное средство для введения ингаляционным путем содержится в резервуаре с несколькими дозами порошка.
15. Композиция или кетамин для применения по любому из п.п. 1 - 14, где кетамин, предпочтительно эскетамин, вводится пациентом самостоятельно ингаляционно путем вдыхания сухой порошкообразной композиции кетамина или лекарственной формы в последовательности введения, состоящей из нескольких однократных доз, например, такую как

последовательность по меньшей мере 3 однократных доз, при этом каждая однократная доза состоит из нескольких вдохов, например 1, 2, 3 или 4 вдохов, предпочтительно 3 или 4 вдоха, причем указанные последовательности отделены друг от друга прерывными интервалами без ингаляции.

16. Композиция или кетамин для применения по п. 15, где введение включает последовательность введения трех однократных доз эскетамина, состоящую из 3 или 4 вдохов в течение 30 минут, причем однократные дозы разделены прерывными интервалами в 15 минут, где каждый вдох соответствует номинальной дозе эскетамина 4 мг в сухой порошкообразной композиции или лекарственной форме.

17. Способ лечения депрессии у нуждающегося субъекта, где кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ингаляционным путем в виде сухой порошкообразной лекарственной формы.

18. Способ по п. 17, где фармацевтически приемлемая соль кетамина представляет собой гидрохлорид.

19. Способ по п. 17 или 18, где кетамин представляет собой эскетамин гидрохлорид.

20. Способ по любому из п.п. 17 - 19, в котором композиция содержит от 2 мг до 100 мг микронизированного кетамина в пересчете на свободное основание на номинальную единичную дозу.

21. Способ по п. 20, в котором композиция содержит от 2 мг до 40 мг микронизированного кетамина в пересчете на свободное основание на номинальную единичную дозу.

22. Способ по п. 21, в котором композиция содержит 4 мг микронизированного эскетамина в пересчете на свободное основание на номинальную единичную дозу.

23. Способ по любому из п.п. 17 - 22, в котором композиция содержит одну или несколько добавок, выбранных из группы, состоящей из углеводного

наполнителя в количестве от 30% до 95% по массе и стабилизирующего агента в количестве от 0,2% до 3% по массе от общей массы композиции.

24. Способ по любому из п.п. 17 - 23, в котором композиция содержит кетамин, имеющий средний диаметр частиц d_{50} 1-10 мкм, d_{10} 0,2 – 5 мкм и d_{90} 3-35 мкм, измеренный методом лазерной дифракции.

25. Способ по любому из п.п. 20 - 24, в котором Композиция обеспечивает выпускную дозу, по меньшей мере, 1,0 мг кетамина в расчете на свободное основание, соответствующее 1,2 мг кетамина гидрохлорида.

26. Способ по п. 25, в котором доля выпускной дозы, поступающей в легкие, составляет по меньшей мере 40%.

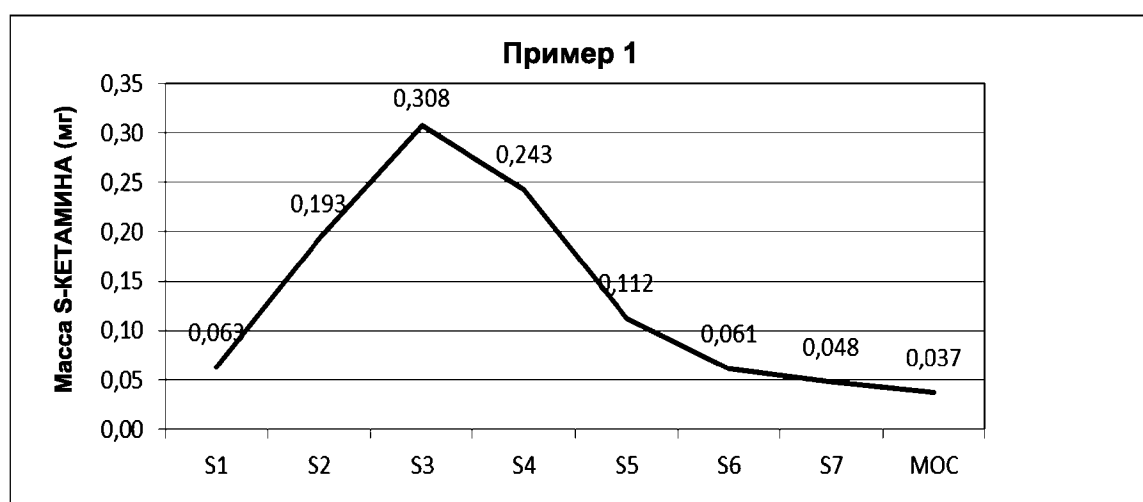
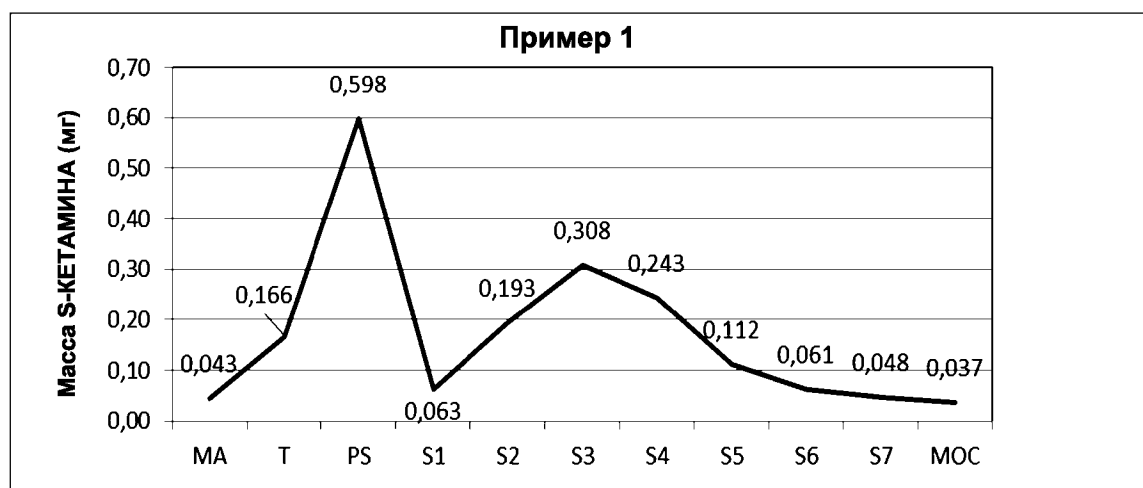
27. Способ по любому из п.п. 17 - 26, в котором композиция для введения ингаляционным путем заключена в блистер с множеством индивидуальных номинальных единичных доз, предварительно дозированных и индивидуально запечатанных.

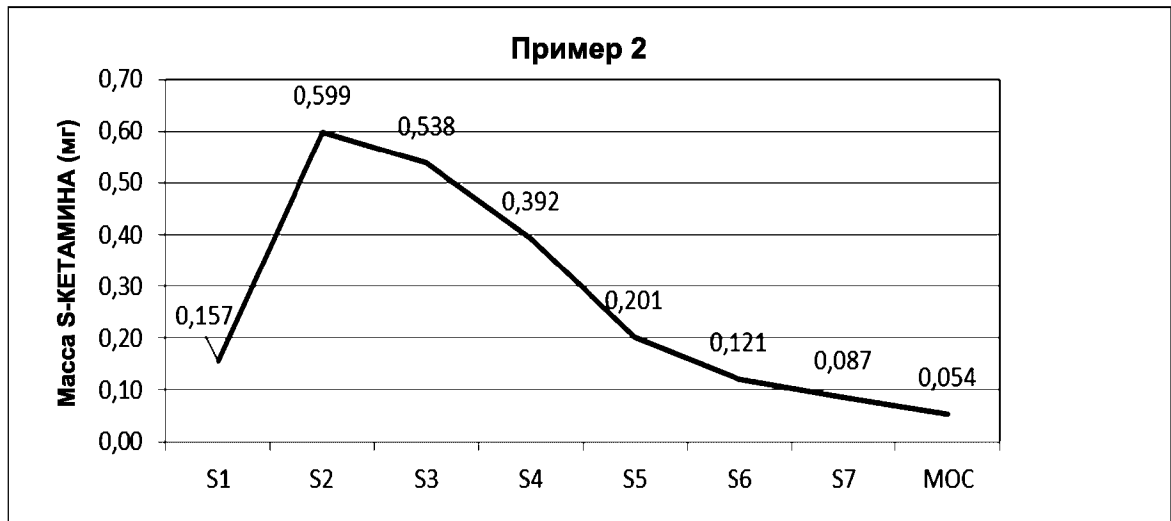
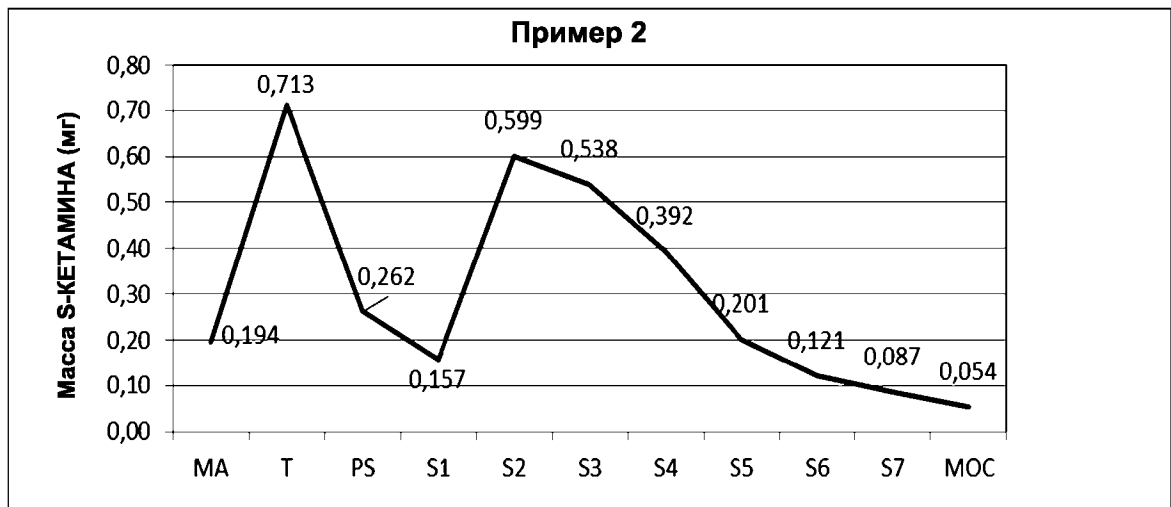
28. Способ по любому из п.п. 17 - 26, в котором лекарственное средство для введения ингаляционным путем заключают в капсулу с одной номинальной единичной дозой.

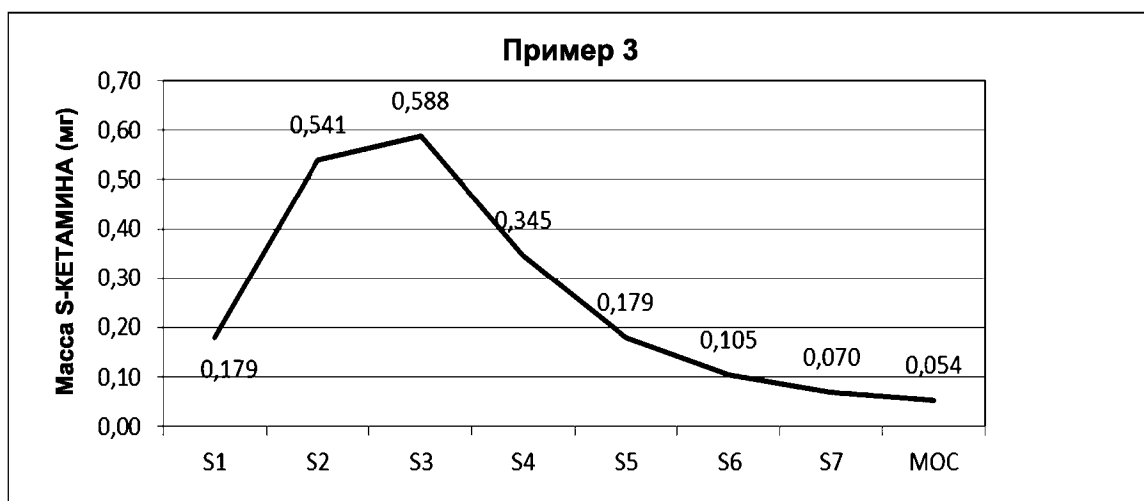
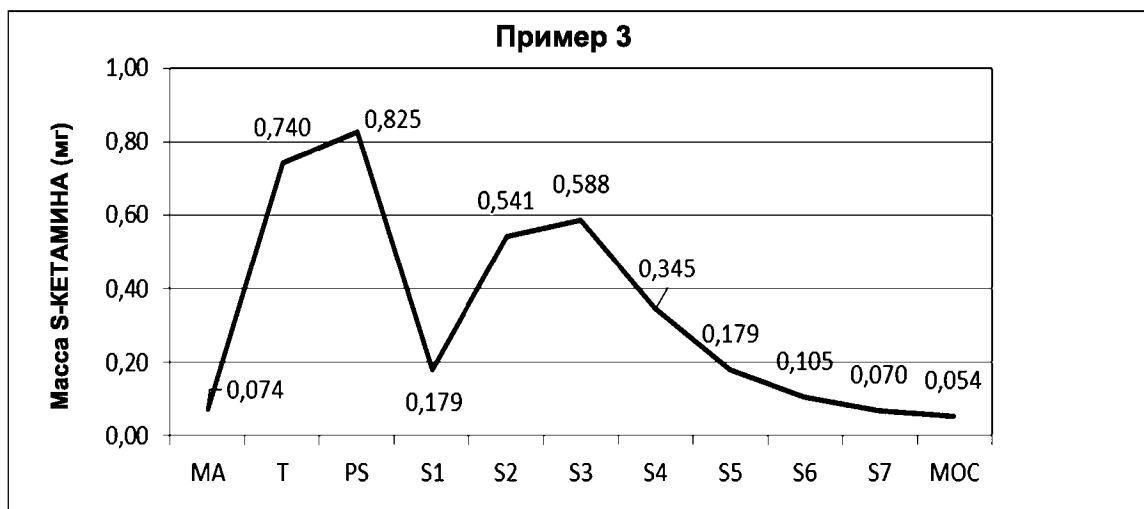
29. Способ по любому из п.п. 1 - 26, отличающийся тем, что лекарственное средство для введения ингаляционным путем содержится в резервуаре с несколькими дозами порошка.

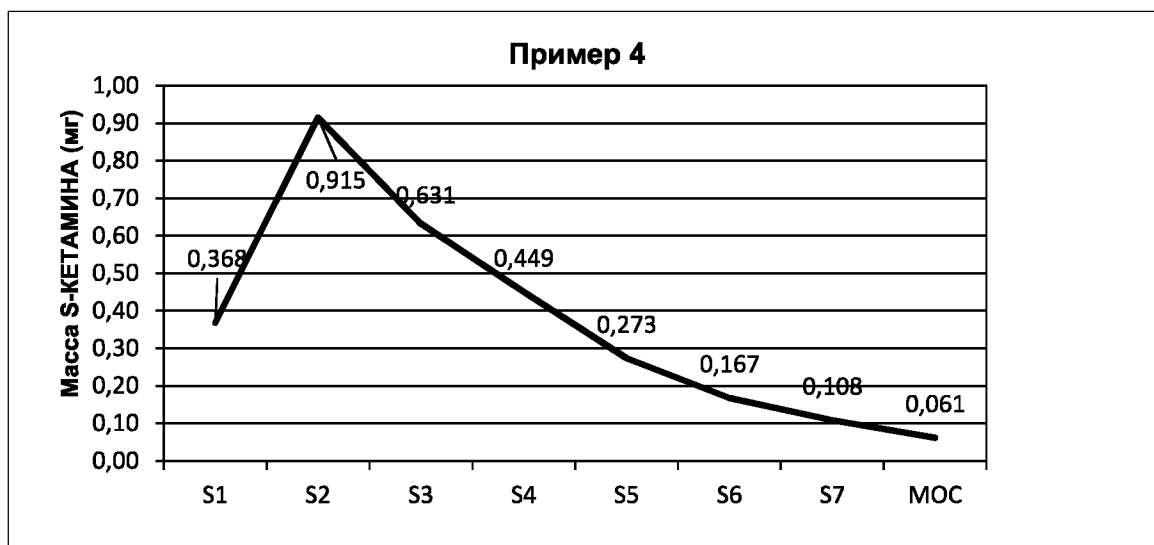
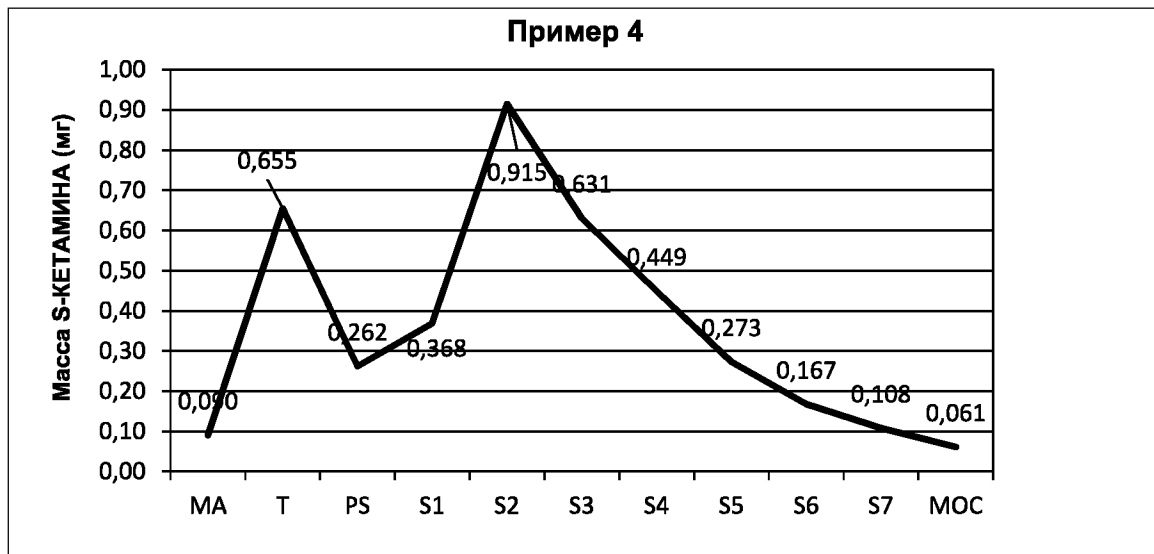
30. Способ по любому из п.п. 1 - 29, где кетамин, предпочтительно эскетамин, вводится пациентом самостоятельно ингаляционно путем вдыхания сухой порошкообразной композиции кетамина или лекарственной формы в последовательности введения, состоящей из нескольких однократных доз, например, последовательности по меньшей мере 3 однократных доз, при этом каждая однократная доза состоит из нескольких вдохов, например 1, 2, 3 или 4 вдохов, предпочтительно 3 или 4 вдохов, при этом указанные последовательности отделены друг от друга прерывным интервалом без ингаляции.

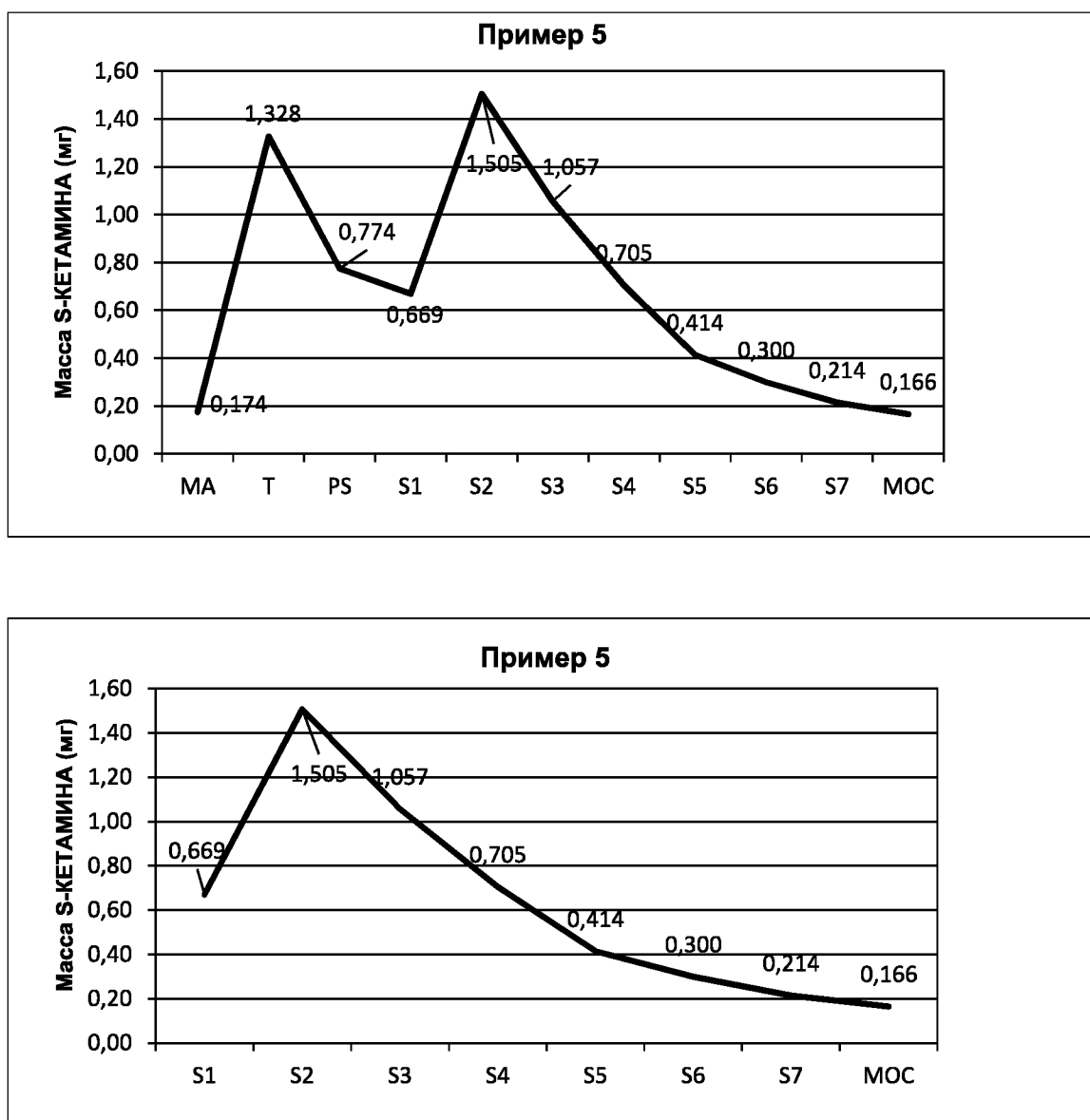
31. Способ по п. 30, где введение включает последовательность трех однократных доз эскетамина, состоящую из 3 или 4 вдохов в течение 30 минут, причем однократные дозы разделены прерывными интервалами в 15 минут, при этом каждый вдох соответствует номинальной дозе эскетамина 4 мг в сухой порошкообразной композиции или лекарственной форме.

**Фиг. 1**

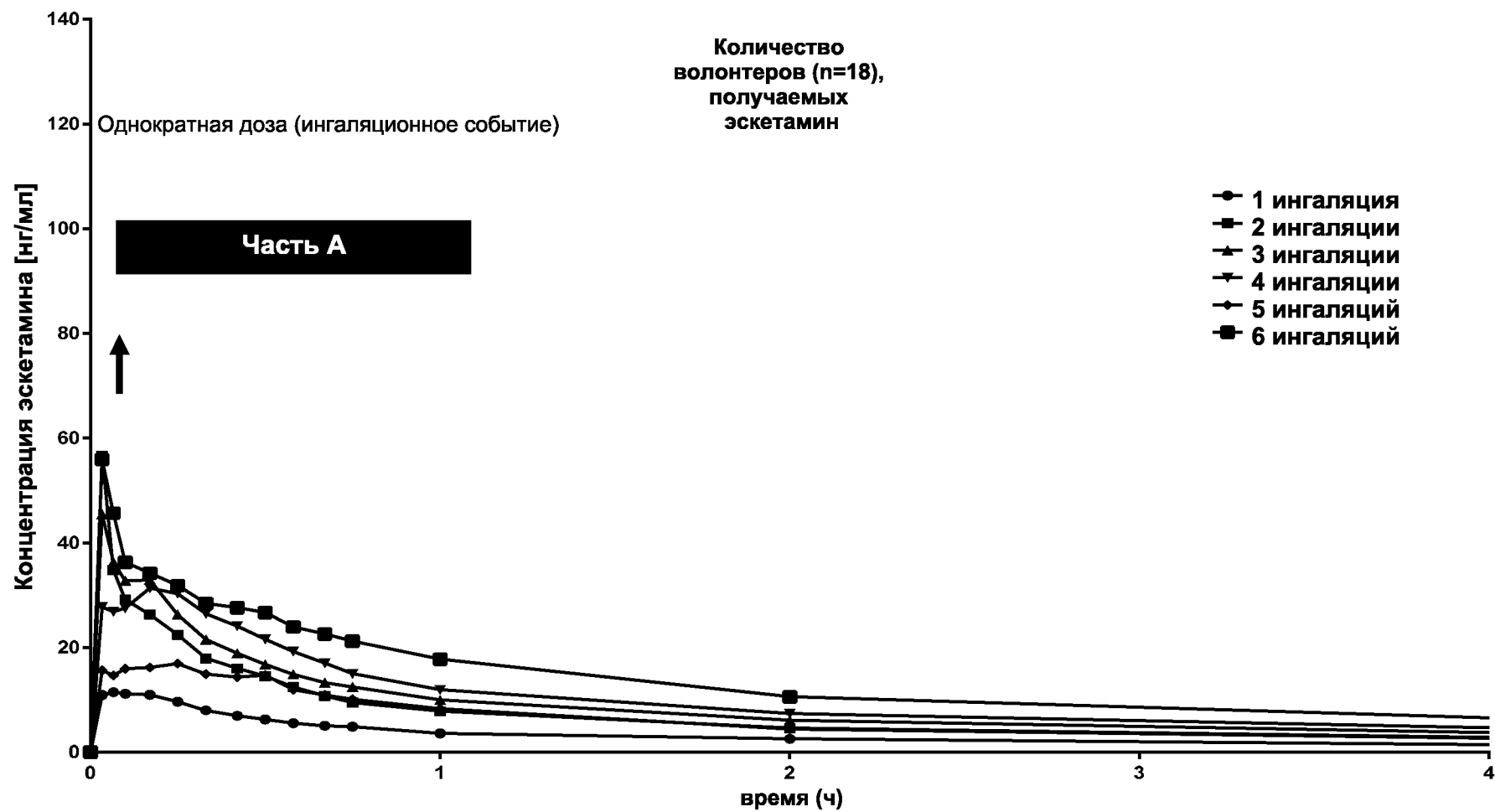
**Фиг. 2**

**Фиг. 3**

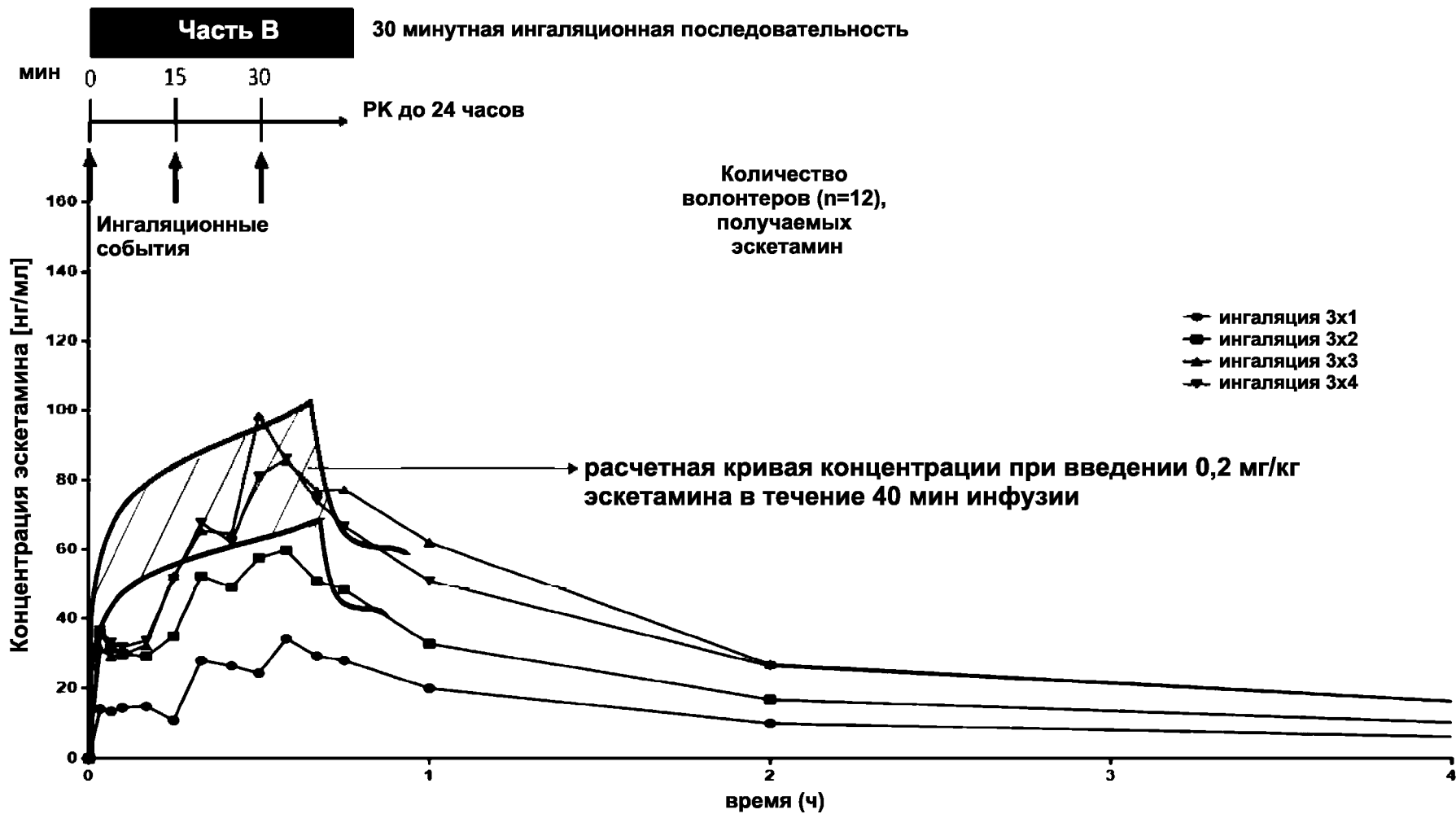
**Фиг. 4**

**Фиг. 5**

**Фиг. 6**

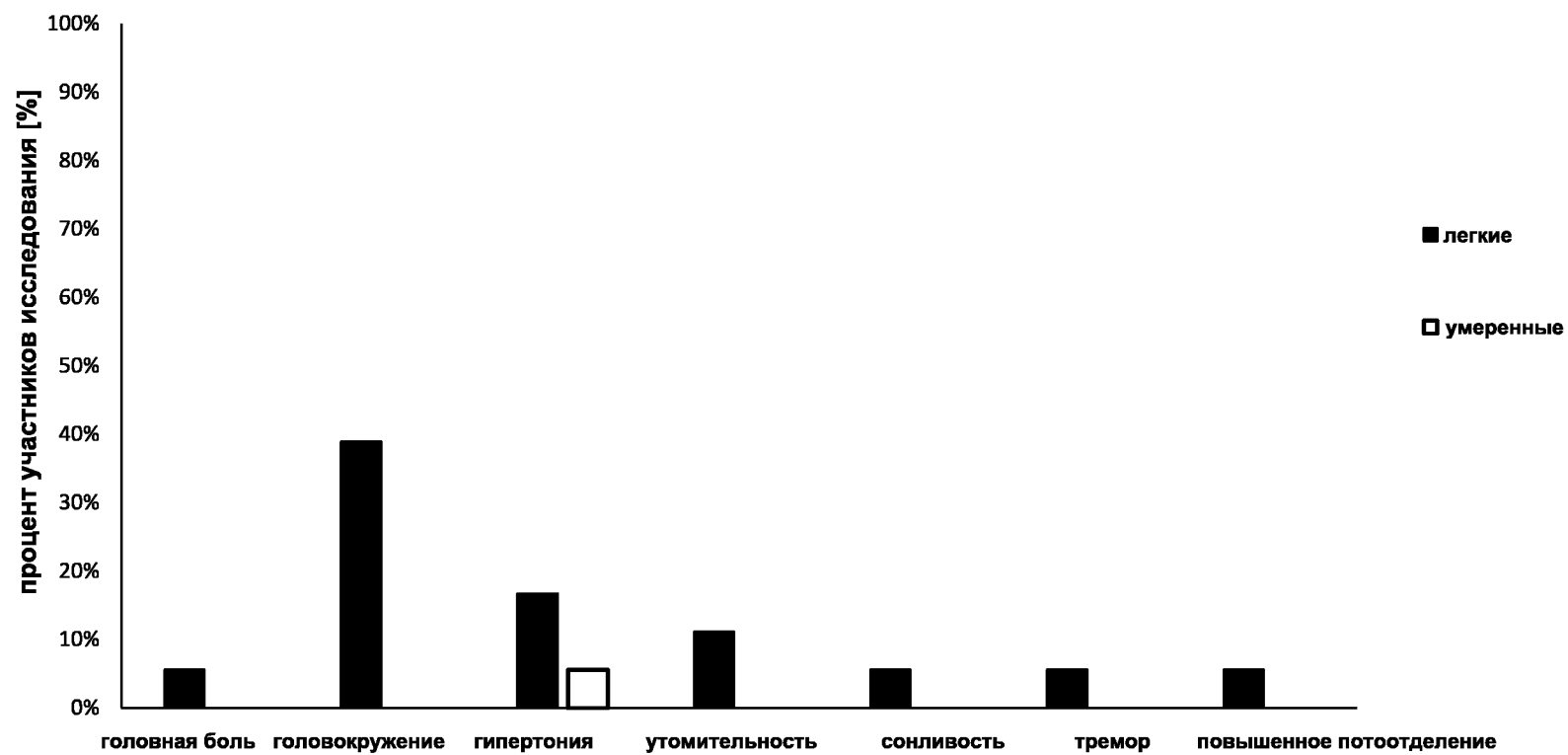


Фиг. 7



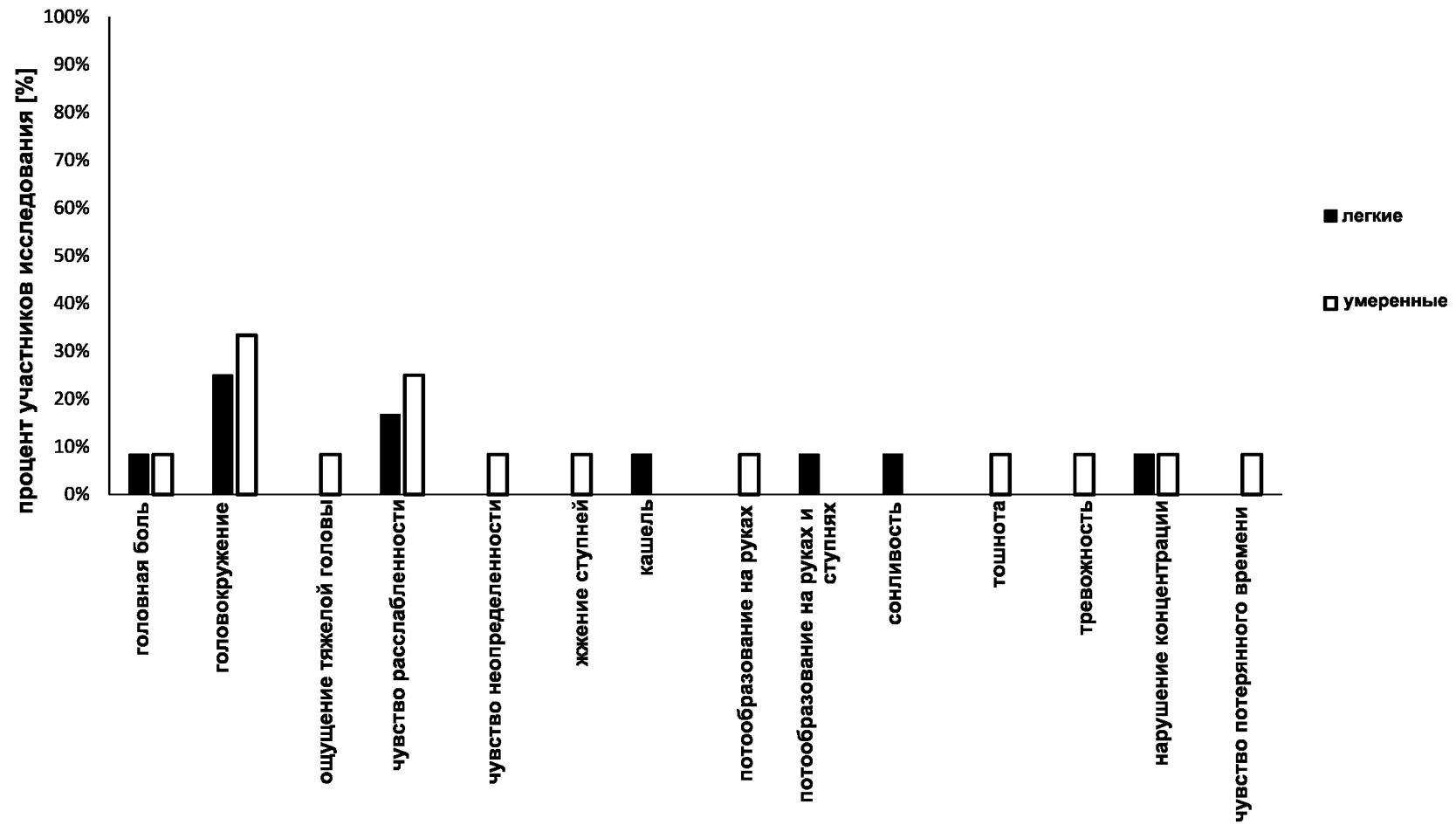
Фиг. 8

ЧАСТЬ А (n=18)



Фиг. 9

ЧАСТЬ В (n=12)



Фиг. 10