

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044969**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.10.18**

(21) Номер заявки  
**202190724**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.09.24**

(51) Int. Cl. **A61K 31/135** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)

---

(54) **КОМПОЗИЦИЯ КЕТАМИНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СПОСОБЕ ЛЕЧЕНИЯ  
ДЕПРЕССИИ ПУТЁМ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ**

---

(31) **18461615.9**

(32) **2018.09.28**

(33) **EP**

(43) **2021.08.18**

(86) **PCT/EP2019/075735**

(87) **WO 2020/064748 2020.04.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЦЕЛОН ФАРМА С.А. (PL)**

(72) Изобретатель:  
**Вечорек Мацей, Яновская Сильвия  
(PL)**

(74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

(56) Anonymous: "Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Healthy Volunteers", *ClinicalTrials.gov*, 12 July 2018 (2018-07-12), pages 1-8, XP055575000, Retrieved from the Internet:URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC, T03407872 [retrieved on 2019-03-27] table bridging pages 3 and 4 page 4, items 3 and 4 under "Outcome measures"

KELLY JONKMAN ET AL.: "Pharmacokinetics and Bioavailability of Inhaled Esketamine in Healthy Volunteers", *ANESTHESIOLOGY*, vol. 127, no. 4, October 2017 (2017-10), pages 675-683, XP055460101, PHILADELPHIA, PA, US, ISSN: 0003-3022, DOI: 10.1097/ALN.0000000000001798, cited in the application, abstract, page 676, column 2, "Study Design"

K. JONKMAN ET AL.: "Ketamine inhalation", *BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA*, vol. 118, no. 2, February 2017 (2017-02), pages 268-269, XP055575004, GB, ISSN: 0007-0912, DOI: 10.1093/bja/aew457, the whole document

CARLA M. CANUSO ET AL.: "Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study", *AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY*, vol. 175, no. 7, 11 April 2018 (2018-04-11), pages 620-630, XP055575012, US, ISSN: 0002-953X, DOI:10.1176/appi.ajp.2018.17060720, abstract, page 3, column 2, paragraphs 3-4  
WO-A1-2019129397

---

(57) В изобретении представлена фармацевтическая композиция для ингаляции, содержащая кетамин или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения депрессии путем введения посредством ингаляции, при этом лечение включает цикл нескольких последовательностей введения путем ингаляции, где продолжительность цикла составляет от 10 до 30 дней, при этом каждую из нескольких последовательностей введения осуществляют в один день с перерывом в 2-4 дня между последовательностями, и каждая из указанных последовательностей состоит из нескольких ингаляций однократной дозы, разделенных перерывом, продолжительность которого составляет по меньшей мере 5 мин. Композиция, в частности, подходит для лечения терапевтически резистентной депрессии.

---

**B1****044969****044969 B1**

### Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для ингаляции, содержащей кетамин, в частности к составу сухого порошка для ингаляции для применения в способе лечения депрессии, включая большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство и терапевтически резистентную депрессию. В частности, изобретение относится к режиму введения доз указанной фармацевтической композиции для ингаляции для лечения депрессии.

### Уровень техники

В современном обществе серьезной проблемой является депрессия, в частности большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство и терапевтически резистентная депрессия. Были разработаны множество вариантов лечения депрессии, включая монотерапию или комбинированную терапию в удобном для пациентов режиме перорального введения. Однако существует относительно высокий процент пациентов, которые трудно поддаются лечению или являются частично или полностью резистентными к лечению существующими антидепрессантами. На практике в настоящее время единственным реальным выбором в таких тяжелых случаях может быть электроконвульсивная терапия.

Кетамин представляет собой известный анестетик и анальгетик, применяемый 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 применениях его обычно применяют в виде предпочтительной гидрохлоридной соли. Оптическое вращение энантиомера является разным для кетамина и его солей. Например, в то время как свободное основание эскетамин является правовращающим S-(+), гидрохлорид эскетамин является левовращающим S-(-).

Уже около десяти лет исследуется антидепрессантная активность кетамина и его S-изомера (эскетамин), в частности при лечении терапевтически резистентной или трудно поддающейся лечению депрессии (G.Serafini et al., *The Role of Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review*, *Current Neuropharmacology*, 2014, 12, 444-461). Термин "терапевтически резистентная депрессия" представляет собой термин, используемый в клинической психиатрии для описания случаев большого депрессивного расстройства, при которых отсутствует надлежащий ответ на соответствующие курсы по меньшей мере двух антидепрессантов в подходящей дозе в течение подходящего периода времени.

Данные, полученные к настоящему времени, демонстрируют исключительные свойства кетамина и эскетамин. Эффект является очень быстрым (через 2-3 ч после введения) и относительно длительным - 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, и даже через три-четыре недели ежедневного введения. Таким образом, кетамин или эскетамин можно применять в качестве лекарственного средства первого выбора у пациентов с большим депрессивным расстройством с повышенным риском суицида, у которых наблюдается резистентность к существующим пероральным антидепрессантам. Масштаб эффекта также является очень высоким; у около 2/3 пациентов с терапевтически резистентной депрессией наблюдается ответ на лечение кетамин.

Знаний по фармакологии кетамина по-прежнему недостаточно. В качестве диссоциативного анестетика данное лекарственное средство может оказывать диссоциативные и психомиметические эффекты (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 комфорт для пациентов. Тем не менее все же существуют группы пациентов, у которых наблюдается ответ на лечение кетамин без проявления ДП эффектов. Следовательно, все еще существует терапевтическое окно, хотя и узкое, для эффективного и безопасного применения кетамина для лечения депрессии без ДП.

Кетамин подвергается обширному эффекту первого прохождения в печени. В первую очередь в качестве первичного метаболита вырабатывается норкетамин. Норкетамин затем метаболизируется в другие метаболиты. Сведений о норкетамине и других метаболитах все еще недостаточно. По уровню действия на NMDA-рецептор норкетамин является во много раз менее активным, чем кетамин. Другие метаболиты также, как правило, являются менее активными, чем кетамин. Кроме того, мало что известно о токсичности норкетамин и других метаболитов. Это в сочетании с высокой индивидуальной изменчивостью их концентраций, зависящих от статуса печеночных ферментов, как правило, делает их нежелательными соединениями. Также имеются данные о корреляции некоторых гидроксированных 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 пути введения.

Путь введения с ожидаемым в настоящее время минимальным уровнем метаболитов представляет собой внутривенный путь введения. После внутривенной инфузии рацемического кетамина в дозе

0,5 мг/кг в течение 40 мин исходное лекарственное средство сохраняет свою системную концентрацию на уровне около 200 нг/мл в течение примерно 40 мин, после чего концентрация быстро падает с периодом полувыведения менее 2 ч. Одновременно норкетамин достигает своей максимальной концентрации на уровне 10-20% от концентрации кетамина. Процентное отношение площади под кривой (ППК) норкетамин к кетамину составляет около 20-40%.

Пероральное введение представляет собой путь введения, после которого ожидается максимальная концентрация метаболитов. Однако после перорального введения лекарственное средство быстро подвергается метаболизму с образованием норкетамин. Уровень норкетамин составляет 500-1000% от уровня кетамина. Площадь под кривой (ППК) для норкетамин еще выше и превышает 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).

В US2007/0287753A1 описано применение кетамина для лечения терапевтически резистентной или трудно поддающейся лечению депрессии. Единственным исследованным составом является внутривенная инфузия, и также рассматривается возможность трансдермального введения. Интраназальное введение описано только в общих чертах, включая интраназальное введение сухого порошкового аэрозольного состава, содержащего тонкоизмельченный порошок кетамина, диспергатор и объемобразующий агент. Однако при интраназальном введении кетамина в ротоглоточную область значительные количества кетамина будут проглатываться пациентом пероральным путем и могут подвергаться системному метаболизму до норкетамин, вызывая нежелательные побочные эффекты.

DE102007009888 раскрывает применение S-кетамин для лечения депрессии, в дозировке от 0,3 до 1,0 мг/кг. Хотя обычно упоминаются все возможные пути введения, единственным исследованным составом является внутривенная инфузия, упомянутая как предпочтительный состав.

WO2013/138322 раскрывает применение эскетамин для лечения трудно поддающейся лечению или терапевтически резистентной депрессии.

Исследование эффективности эскетамин было описано на примере возможного применения внутривенной инфузии эскетамин.

WO2014/143646 и WO2014/152196 раскрывают фармацевтическую композицию эскетамин в форме водного состава гидрохлорида эскетамин, предпочтительно для назального введения, для применения при лечении трудно поддающейся лечению или терапевтически резистентной депрессии.

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

В K. Jonkman et al., *Anesthesiology* 127 (4), 675-683, 2017 описано исследование безопасности и возможности доставки кетамина путем ингаляции распыленного физиологического раствора гидрохлорида эскетамин в качестве нового пути введения кетамина, проведенное на здоровых добровольцах. Было обнаружено, что биодоступность введенного путем ингаляции кетамина была сниженной вследствие как дозозависимости эскетамин, так и дозозависимого нарушения поглощения в легких. Это было связано с высокой вязкостью эскетамин; вязкость эскетамин в три-четыре раза превышает вязкость воды. Из-за этого введение посредством распыления будет неточным и ненадежным.

В Singh et al., *Biological Psychiatry* 80:424-413, 2016, сообщается, что наблюдали быстрое начало сильных антидепрессантных эффектов у пациентов с диагнозом "терапевтически резистентная депрессия" после внутривенной инфузии эскетамин в дозе либо 0,20 мг/кг, либо 0,40 мг/кг в течение 40 мин. Более низкая доза может обеспечить лучшую переносимость при сохранении эффективности.

Вышеизложенное иллюстрирует абсолютную медицинскую необходимость и важность разработки состава кетамина с высокой дозой, который является одновременно высокоэффективным, а также удобным и легким для ежедневного самостоятельного введения пациентом, включая самостоятельное введение в амбулаторных условиях, чтобы обеспечить высокую комплаентность пациента. Такой состав должен, в первую очередь, доставлять терапевтическую дозу кетамина в кровь, должен характеризоваться высокой эффективностью, в том числе быстрым терапевтическим эффектом и низким риском нежелательных эффектов, таких как ДП, за счет точного дозирования. Такой состав должен допускать только минимальный уровень системных метаболитов первого прохождения, таких как норкетамин и гидроксигированные метаболиты, в частности обеспечивать приемлемое соотношение (э)скетамин и (э)норкетамин, как с точки зрения предотвращения снижения фактически введенного уровня кетамина, так и нежелательных эффектов метаболитов.

Задача состояла в том, чтобы достичь аналогичной концентрации кетамина в плазме крови и, следовательно, аналогичного антидепрессантного эффекта, как это было сделано Сингом и др. (Sing et al.) при внутривенной инфузии 0,20 мг/кг длительностью 40 мин с использованием способа введения, более удобного для пациента и приводящего к меньшим побочным эффектам.

Настоящее изобретение решило вышеуказанные задачи, и оно обеспечивает стабильную фармацевтическую композицию кетамина с высокой дозой для ингаляции для применения в способе лечения депрессии путем ингаляционного введения надежным, воспроизводимым и удобным способом с применением определенного режима введения доз.

### Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция для ингаляции, содержащая кетамин или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения депрессии путём введения указанной композиции в легкие посредством ингаляционного пути введения.

В другом аспекте данное изобретение относится к кетамину или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения депрессии, в котором кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в легкие ингаляционным путем в виде фармацевтической композиции для ингаляции.

Другой объект изобретения представляет собой способ лечения депрессии, который включает введение в легкие путем ингаляции субъекту, представляющему собой человека, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции для ингаляции, содержащей кетамин или его фармацевтически приемлемую соль.

### Краткое описание графических материалов

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

фиг. 1 представляет данные осаждения ИНП для композиции примера 1;

фиг. 2 представляет данные осаждения ИНП для композиции примера 2;

фиг. 3 представляет данные осаждения ИНП для композиции примера 3;

фиг. 4 представляет данные осаждения ИНП для композиции примера 4;

фиг. 5 представляет данные осаждения ИНП для композиции примера 5;

фиг. 6 представляет данные осаждения ИНП для композиции примера 6;

на фиг. 7 продемонстрирована полученная в части А исследования зависимость концентрации эскетамина в плазме крови от времени после введения различных однократных доз композиции сухого порошка примера 2;

на фиг. 8 продемонстрирована полученная в части В исследования зависимость концентрации эскетамина в плазме крови от времени после введения последовательности однократных доз композиции сухого порошка примера 2;

на фиг. 9А-9D представлена полученная в части С исследования зависимость концентрации эскетамина в плазме крови от времени после введения в день 1, день 4, день 8 и день 11, соответственно, в цикле введений последовательностей однократных доз композиции сухого порошка примера 2;

на фиг. 10 изображено полученное в части А исследования распределение неблагоприятных эффектов после введения композиции сухого порошка примера 2;

на фиг. 11 изображено полученное в части В исследования распределение неблагоприятных эффектов после введения композиции сухого порошка примера 2;

на фиг. 12А-12D представлено полученное в части С исследования распределение неблагоприятных эффектов после введения композиции сухого порошка примера 2 в день 1, день 4, день 8 и день 11, соответственно, в цикле введений последовательностей однократных доз.

### Подробное описание изобретения

Объектом данного изобретения является фармацевтическая композиция для ингаляции, содержащая кетамин или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения депрессии путём введения указанной композиции в лёгкие, т.е. введения ингаляционным путём.

Другим объектом изобретения является способ лечения депрессии, который включает введение ингаляционным путем субъекту, представляющему собой человека, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции для ингаляции, содержащей кетамин или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно данному изобретению, указанное лечение осуществляют в режиме введения доз, который включает цикл из нескольких последовательностей введения в легкие путем ингаляции. Указанный цикл длится от 10 дней до 30 дней, и в указанном цикле каждую из указанных нескольких последовательностей введения осуществляют в один день. Между каждыми последовательностями введения есть интервал в 2-4 дня без ингаляции. Каждая указанная последовательность состоит из нескольких ингаляций однократной дозы, разделенных перерывом продолжительностью по меньшей мере 5 мин, и ингаляция однократной дозы состоит из 1 или более впрыскиваний указанной композиции для ингаляции. Предпочтительно проводить по 2-4 впрыскивания указанной композиции для ингаляции, например 3 или 4 впрыскивания, в зависимости от номинальной единичной дозы кетамина, доставляемой композицией сухого порошка.

Указанный цикл можно повторять когда и как необходимо в соответствии с оценкой и рекомендациями лечащего врача.

В настоящем изобретении 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 представляет собой эскетамин.

В другом варианте осуществления кетамин представляет собой рацемический кетамин.

Предпочтительной фармацевтически приемлемой солью кетамина является гидрохлорид.

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

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

Используемый в настоящем документе термин "лекарственное средство" может быть использован взаимозаменяемо с термином "лекарственный препарат". Следует понимать, что "лекарственное средство" и "лекарственный препарат" имеют по существу одно и то же значение с точки зрения настоящего изобретения.

Настоящее изобретение можно применять, в частности, для лечения тяжёлых видов депрессии, таких как большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство и терапевтически резистентная депрессия.

Фармацевтическая композиция для ингаляции может представлять собой любую известную композицию для ингаляции путем доставки в легкие, включая композицию для ингаляции для распыления в виде суспензии или раствора в растворителе, например, водного раствора, и композицию сухого порошка для ингаляции. Такая композиция и способы ее получения и доставки, в общем, являются известными.

Предпочтительная фармацевтическая композиция для ингаляции представляет собой композицию сухого порошка для ингаляции.

В одном аспекте композиция согласно настоящему изобретению, в частности композиция сухого порошка, содержит от 2 мг до 100 мг кетамин, в пересчете на чистое основание, на номинальную единичную дозу.

В конкретном варианте осуществления композиция для применения согласно настоящему изобретению, в частности композиция сухого порошка, содержит от 2 мг до 60 мг кетамин, в частности от 2 мг до 40 мг кетамин, например от 3 мг до 15 мг кетамин, в пересчете на чистое основание, на номинальную единичную дозу.

В другом варианте осуществления, композиция сухого порошка для ингаляции для применения согласно настоящему изобретению, содержит дополнительно одну или более добавок, выбранных из группы, состоящей из углеводного объемобразующего агента в количестве от 30 до 95 мас.%, и стабилизирующего агента в количестве от 0,2 до 3 мас.%, относительно общей массы композиции.

Указанная композиция, в частности композиция сухого порошка, содержит кетамин, в частности гидрохлорид эскетамин, имеющий медианный диаметр частиц  $d_{50}$ , составляющий 1-10 мкм, такой как 1-8 мкм, в частности 3 мкм,  $d_{10}$ , составляющий 0,2-5 мкм, и  $d_{90}$ , составляющий 3-35 мкм. Медианный размер частиц  $d_{50}$  представляет собой параметр, полученный методом лазерной 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.

Композиция может представлять собой состав сухого порошка для ингаляции для введения с помощью ингаляторов сухого порошка. Для этой цели можно использовать традиционные и типичные ингаляторы сухого порошка.

Термин "сухой порошок" известен специалисту в данной области техники и должен толковаться обычным для данной области техники образом как твердая смесь частиц, которая псевдооживается, когда пациент вдыхает её после приведения в действие устройства, представляющего собой ингалятор.

Термин "номинальная единичная доза" в соответствии с изобретением относится к дозе кетамин, присутствующей (загруженной) в композиции, которая предназначена для однократного введения. Номинальная единичная доза может быть измеренной дозой сухого порошка, которая должна быть подготовлена для приема пациентом, содержащейся в одной единице, такой как капсула или одиночное отделение в блистере, или дозой, которая должна быть взята для доставки из многодозового резервуара для сухого порошка.

Термин "выпускаемая доза" относится к доле номинальной единичной дозы, которая выходит/покидает устройство после вдыхания пациентом.

Термин "однократная доза" в значении, используемом в настоящем документе, означает "состоящая из одного или более "впрыскиваний", проведенных непосредственно друг за другом", и также имеет название "ингаляционный эпизод". Если указанная однократная доза или ингаляционный эпизод включает более одного "впрыскивания", они отделены друг от друга лишь коротким периодом времени, необходимым по техническим причинам для того, чтобы субъект сделал следующий вдох, обычно от двух до нескольких секунд.

Термин "впрыскивание" относится к одной ингаляции и имеет то же значение, что и "ингаляция", полученная субъектом в течение одного вдоха.

Фармацевтическая композиция или состав сухого порошка для ингаляции для предпочтительного применения согласно настоящему изобретению может содержать дополнительные фармацевтические вспомогательные вещества, то есть одну или более добавок, выбранных из группы, состоящей из углеводного объемобразующего агента (носитель) в количестве 30-95% по массе и стабилизирующего агента в количестве 0,2-3% по массе в пересчете на общую массу композиции.

Подходящий углеводный объемобразующий агент(носитель) может представлять собой лактозу, D-маннит, моногидрат глюкозы, трегалозу, в частности дигидрат трегалозы, эритрит, декстрозу, мальто-

зу, сорбит или ксилит. Особенно удобным объемобразующим агентом является измельченная лактоза, такая как моногидрат лактозы или безводная лактоза, в частности моногидрат лактозы, имеющий подходящий гранулометрический состав. Подходящий гранулометрический состав определяется как имеющий  $d_{50}$  30-200 мкм (Sympatec HELOS) в качестве основной крупной фракции (в частности, 80 мкм). Примерами подходящих коммерческих марок моногидрата лактозы являются Lactohale 200 (LH200), Lactohale 100 (LH100) и Lactohale 200LP. Различные типы ингаляторов могут требовать соответствующего выбора марки лактозы, наиболее подходящей для их эксплуатации. Такой выбор находится в пределах общих навыков специалиста в данной области техники.

Типичное количество объемобразующего агента в композиции по изобретению составляет 30-95% по массе, в частности 30-80% по массе, относительно общей массы композиции.

Фармацевтические вспомогательные вещества/добавки включают также стабилизатор (также 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.

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 реологические свойства порошка - текучесть порошка.

Количество стабилизатора в композиции по изобретению составляет 0,2-3% по массе, в частности 0,8% по массе, относительно общей массы композиции.

Композицию или состав сухого порошка для предпочтительного применения согласно настоящему изобретению получают путем смешивания в смесителе с высоким усилием сдвига объемобразующего агента/носителя подходящего гранулометрического состава со стабилизатором, с последующим добавлением кетамина, в частности гидрохлорида эскетамина, подходящего гранулометрического состава и последующим смешиванием в смесителе с высоким усилием сдвига.

Альтернативно, кетамин, в частности эскетамина гидрохлорид, подходящего гранулометрического состава совместно обрабатывают (смешивают) со стабилизатором в смесителе с высоким усилием сдвига, и затем добавляют объемобразующий агент/носитель и снова смешивают в смесителе с высоким усилием сдвига.

Предпочтительная композиция представляет собой состав сухого порошка для введения с помощью ингаляторов сухого порошка. Для этой цели можно использовать традиционные и типичные ингаляторы сухого порошка.

Композиция или состав сухого порошка могут быть введены тремя видами устройств: однодозовым ингалятором с единичной дозой, в котором перед применением в устройство загружается каждая доза, например, в капсуле; ингалятором с резервуаром с несколькими дозами, в котором в устройство предварительно загружена масса сухого порошка со множеством доз; и многодозовым ингалятором с несколькими единичными дозами, в котором множество однократных доз по отдельности герметично упакованы в отдельных отсеках, например в полости блистера, и выпускаются каждый раз, когда устройство приводится в действие. Предпочтительным является многодозовый ингалятор с несколькими единичными дозами, в котором множество однократных доз индивидуально герметично упакованы, например, в блистере, и выпускаются каждый раз, когда устройство приводится в действие.

В одном варианте осуществления применения согласно настоящему изобретению, как определено выше, композиция сухого порошка для введения ингаляционным путем содержится в блистере с множеством индивидуальных номинальных единичных доз, предварительно отмеренных и индивидуально герметично упакованных. Одним из предпочтительных примеров ингаляторов, в которых используют такие блистеры, является ингалятор типа Дискус (англ. Diskus).

В другом варианте осуществления применения согласно настоящему изобретению, как определено выше, композиция сухого порошка для введения ингаляционным путем содержится в капсуле с однократной номинальной единичной дозой.

В другом варианте осуществления применения согласно настоящему изобретению композиция для ингаляции, как определено выше, в частности композиция сухого порошка, для введения однократной дозы ингаляционным путем содержится в многодозовом резервуаре порошка.

Композиция для применения согласно настоящему изобретению обеспечивает выпускаемую дозу по меньшей мере 1,0 мг кетамина, в пересчете на свободное основание, что соответствует 1,2 мг гидрохлорида кетамина.

Предпочтительно, композиция для применения согласно настоящему изобретению содержит номинальную единичную дозу от 2 мг до 100 мг микронизированного кетамина, в пересчете на свободное основание, на номинальную единичную дозу; например, от 2 мг до 40 мг, в частности от 2 до 20 мг, микронизированного эскетамина, в пересчете на свободное основание, на номинальную единичную дозу.

Более предпочтительно, композиция для применения согласно настоящему изобретению содержит номинальную единичную дозу 4,0 мг кетамина, в частности эскетамина, что соответствует 4,6 мг гидрохлорида кетамина или эскетамина.

Композиция для применения согласно настоящему изобретению обеспечивает фракцию дозы, доставляемую местно непосредственно в легкие, составляющую по меньшей мере 40%, например, от 40 до 50%, в частности от 40 до 60%, в частности до 85%, от выпускаемой единичной дозы.

Выпускаемая доза представляет собой часть номинальной единичной дозы, которая выпускается из устройства, представляющего собой ингалятор, и покидает устройство, представляющее собой ингалятор, в виде аэрозоля и, следовательно, доступна пациенту.

Только часть выпускаемой дозы достигает легких и, соответственно, в циркулирующую кровь пациента в виде дозы, доставляемой в легкие (также называемой "дозой тонкодисперсных частиц" - FPD), или фракции, доставляемой в легкие (также называемой "фракцией тонкодисперсных частиц" - FPF). Некоторая часть достигает желудочно-кишечного тракта орофарингеальным и оральным путями, то есть проглатывается и участвует в нежелательном пресистемном метаболизме.

Неожиданно было обнаружено, что, несмотря на хорошо известные проблемы, связанные с составами для ингаляций с высокими дозами активного вещества для ингаляционного введения, можно получить однородную и стабильную композицию для ингаляции, в частности композицию сухого порошка для ингаляции, с высокой дозой кетамина, в частности гидрохлорида эскетамина, которая при введении ингаляционным путем обеспечивает терапевтический уровень кетамина 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 кетамина связан с уровнем в крови, который эффективен при лечении депрессии, в частности большого депрессивного расстройства или биполярного расстройства, например, терапевтически резистентной или устойчивой к лечению депрессии, и может зависеть от субъекта, пола, возраста, тяжести заболевания, типа ингалятора и может варьироваться в зависимости от того, является ли кетамин рацемическим кетаминном или энантиомерным кетаминном.

Фракция выпускаемой дозы, доставляемая в легкие, неожиданно высока, в отличие от типичных композиций для ингаляции, для которых обычно в легкие доставляется только 15-20% выпускаемой дозы.

Фракция выпускаемой дозы, доставляемая местно непосредственно в легкие (также называемая "фракцией тонкодисперсных частиц" - FPF), может быть определена с использованием хорошо известных и традиционных способов и методик. Такие способы и методики включают любой из способов и методик, 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 (ИНП) (Аппарат Е согласно Евр. Фарм.) может быть использован для оценки и контроля аэродинамического распределения частиц по размерам (APSD, англ. aerodynamic particle size distribution). Устройство ИНП представлено на фиг. 2.9.18.-12 и 2.9.18.-13 на стр. 333 Европейской Фармакопее 9.0.

Выпускаемая доза и доза и фракция тонкодисперсных частиц (FPF и FDP) сильно зависят от двух факторов, т.е. от состава и от устройства. Для определенного устройства наиболее ограничивающим фактором для выпускаемой дозы является сопротивление. Сопротивление ингалятора сухого порошка (DPI, англ. dry powder inhaler) представляет собой характеристический параметр, который зависит от конструкции ингаляционного канала, дозирующего стакана и воздухозаборников. DPI можно разделить на четыре группы по сопротивлению (низкое, среднее, средне-высокое, высокое) по отношению к потоку вдоха, необходимому для создания перепада давления в 4 кПа. Это значение было выбрано потому, что оно представляет собой рекомендованное фармакопеей значение для определения *in vitro* характеристик дозы, выпускаемой из DPI. Дополнительно для DPI на основе капсул эта доза может быть ограниченной за счет удерживания порошка в капсуле и устройстве, что приводит к снижению выпускаемой дозы.

Тестирование выпускаемой дозы является относительно простым. Устройство "выстреливает" в пробоотборное устройство, которое позволяет улавливать измеренную дозу на фильтре. Аэродинамическое распределение частиц по размерам ингаляционных продуктов измеряют с использованием метода многоступенчатого каскадного импактора, здесь - импактор нового поколения (ИНП). Собранные количества активного ингредиента далее определяют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Ингаляторы испытывают при предварительно заданной скорости потока, и перепад давления в ингаляторе составляет 4,0 кПа в соответствии с Европейской Фармакопеей.

Эффективное улавливание частиц обеспечивается за счет покрытия поверхности для сбора частиц каждой из ступеней 1-7, а также микродиафрагменного сборника и основания предварительного сепаратора веществом покрытия. Центральная чаша предварительного сепаратора заполнена соответствующим разбавителем.

После выгрузки порошка в ИНП (количество раз приведения в действие на один импактор  $n=1$  для одного анализа) путем открытия двухходового электромагнитного клапана на необходимое время при управлении потоком, создающем перепад давления в ингаляторе в 4 кПа, выполняют следующие операции.

I. Ступени 1-7 и микродиафрагменный сборник. Каждую ступень промывают соответствующим разбавителем (экстракция лекарственного вещества). Поддон ИНП, загруженный чашками, на мягком встряхивателе Копли, осторожно встряхивают в течение 10 мин.

II. Адаптер мундштука. Осажденный ингаляционный порошок на адаптере смывают соответствующим разбавителем в мерную колбу и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин.

III. Индукционный порт. Осажденный ингаляционный порошок из индукционного порта смывают соответствующим разбавителем в мерную колбу и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин.

IV. Предварительный сепаратор. Осажденный ингаляционный порошок из этого компонента смывают соответствующим разбавителем в мерную колбу и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин.

Наконец, собранные образцы с каждой ступени импактора фильтруют и анализируют высокоэффективной жидкостной хроматографией.

Композиция для применения в соответствии с настоящим изобретением, в частности композиция сухого порошка имеет соответствующий профиль фармакокинетики кетамина, в частности эскетамин, который позволяет достичь концентрации кетамина в плазме кроме приблизительно 50-100 нг/мл в течение 40 мин после ингаляционного введения непосредственно в легкие путем ингаляции. Указанная концентрация в плазме крови соответствует антидепрессивному эффекту. Поддержание указанной концентрации во времени имитирует 40-минутную внутривенную инфузию, которая, как известно, эффективна при депрессии и хорошо переносится. В соответствии с настоящим изобретением, предпочтительно указанный цикл лечения длится от 12 до 14 дней и включает 4 последовательности введения, разделенные интервалами в 3-4 дня.

Предпочтительно, при применении согласно настоящему изобретению, эскетамин, в частности гидрохлорид эскетамин, вводится пациентом самостоятельно в легкие путем ингаляции композиции или состава для ингаляции, в частности композиции или состава сухого порошка эскетамин для ингаляции в виде последовательности продолжительностью 30 мин, состоящей из 3 однократных доз (ингаляционных эпизодов), при этом каждый ингаляционный эпизод состоит из 3 или 4 впрыскиваний, причем каждое впрыскивание соответствует номинальной дозе свободного основания эскетамин 4 мг в композиции, в частности композиции сухого порошка. Подобная композиция описана ниже в примере 2. Между такими ингаляционными эпизодами (однократными дозами) предусмотрен период перерыва без ингаляции, предпочтительно проводят два равных перерыва продолжительностью около 15 мин, т.е. первая однократная доза вводится в момент времени 0, вторая однократная доза вводится примерно через 15 мин и третья однократная доза вводится через 30 мин. Такая последовательность позволяет получить профиль концентрации эскетамин в плазме крови, который обеспечивает концентрацию в плазме на уровне, обеспечивающем антидепрессантный эффект, что известно из описанных в уровне техники исследований внутривенных инфузий.

Было обнаружено, что композиция эскетамин для ингаляции, в частности композиция сухого порошка эскетамин для ингаляции, хорошо переносится в течение всего цикла лечения, и количество и интенсивность неблагоприятных эффектов уменьшается с течением цикла лечения, т.е. уменьшаются после каждой следующей последовательности лечения по сравнению с предыдущей последовательностью.

Настоящее изобретение далее будет описано со ссылкой на прилагаемые примеры, которые не являются ограничивающими.

### Примеры

Общая методика приготовления композиции сухого порошка для ингаляции.

Моногидрат лактозы и стеарат магния совместно просеивают через сито 0,25 мм меш и перемешивают в смесителе с высоким усилием сдвига в течение 3 мин. Полученную смесь просеивают с активным веществом через сито 0,5 мм меш и перемешивают в смесителе с высоким усилием сдвига в течение 5 мин.

Для устранения электростатических зарядов в процессе используют антистатические полиэтиленовые мешки.

Процесс вакуумного заполнения (блистеры).

Для заполнения блистеров используют процесс формирования дозы вакуумно-барабанной технологией.

Объем блистерной полости составляет от 15 до 45 мм<sup>3</sup> (в частности, около 30 мм<sup>3</sup>).

Количество порошка, помещаемого в полость, составляет от 10 до 30 мг (в частности, 23 мг).

В процессе работы вакуумно-барабанное устройство имеет следующие параметры:

вакуумное давление: -0 - 500 мБар, в частности 50 - 400 мБар,

давление псевдооживления: -0,1 - -0,4 бар,

время псевдооживления: 50 - 2000 мс, в частности 50 - 300 мс,

время заполнения: 50 - 700 мс, в частности 50 - 400 мс,

время герметизации: 100 - 600 мс,

Испытания на герметичность заполненных блистеров проводят под вакуумом.

Наконец, блистерные полоски сворачивают и помещают в 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, по-

мещается в дозатор, может быть утрамбован и выгружен в капсулы. В процессе работы параметры устройства для наполнения капсул составляют:

вращение: 1-70 об/мин,  
высота трамбовки: 1-10 мм,  
высота дозатора: 1 -250 мм.

Наконец, заполненные капсулы монтируются в медицинское устройство.

Сухой порошок кетамина для ингаляции для блистеров и капсул.

Следующие композиции были получены в соответствии с вышеописанной общей методикой в масштабе 0,9 кг.

Пример 1.

<b>Ингредиент</b>	<b>Количество (мг/ед.)</b>
Эскетамина гидрохлорид	3,45 (соответствует 2,99 мг эскетамина)
Моногидрат лактозы LH200 LP	19,16
Стеарат магния	0,39

Пример 2.

<b>Ингредиент</b>	<b>Количество (мг/ед.)</b>
Эскетамина гидрохлорид	4,61 (соответствует 4 мг эскетамина)
Моногидрат лактозы LH200 LP	18,20
Стеарат магния	0,18

Пример 3.

<b>Ингредиент</b>	<b>Количество (мг/ед.)</b>
Эскетамина гидрохлорид	5,06 (соответствует 4,39 мг эскетамина)
Моногидрат лактозы LH200 LP	17,581
Стеарат магния	0,359

Было обнаружено, что композиции являются 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.

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

Определение аэродинамического распределения частиц по размерам (APSD) композиций примеров 1, 2 и 3 согласно изобретению.

Композиции примеров 1, 2 и 3 согласно изобретению были протестированы с применением фармацевтического импактора нового поколения (ИНП) (Аппарат Е согласно Европейской Фармакопеи) в соответствии с методикой для порошковых ингаляторов.

Результаты испытаний представлены ниже в табл. 1 и на фиг. 1 (пример 1), фиг. 2 (пример 2) и фиг. 3 (пример 3) на чертежах, где верхние диаграммы представляют данные APSD для всего ИНП, и нижние диаграммы представляют данные APSD для ступеней 1-7 и микродиафрагменного сборника. Для результатов испытаний используются следующие сокращения.

МА - адаптер для мундштука.

Т - индукционный порт.

PS - предварительный сепаратор.

S1-S7 - ступени ИНП.

МОС - микродиафрагменный сборник.

ISM - отсортированная по размеру масса в импакторе; масса, поступающая в импактор, за исключением неотсортированных по размеру частей.

MMAD (мкм) - массовый медианный 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 (%).

FPD - доза тонкодисперсных частиц.

Таблица 1

## Данные по осаждению ИНП

Пример №	1	2	3
МА [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
МОС	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/приведение в действие (мг)	1,07	2,15	2,06
Масса в системе/приведение в действие (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 характеристиками качества.

Композиция по изобретению продемонстрировала надлежащую гомогенность и очень высокий уровень фракций тонкодисперсных частиц, при этом:

FPF>49%, FPD 1,0 мг; и выпускаемая доза: 2,3 мг, для примера 1,

FPF>47%, FPD: 1,7 мг; и выпускаемая доза: 3,6 мг, для примера 2, и

FPF>44%, FPD: 1,6 мг; и выпускаемая доза: 3,9 мг, для примера 3.

Сухой порошок эскетамина для ингаляции для капсул.

Следующие композиции были получены в соответствии с вышеописанной общей методикой в масштабе 0,9 кг.

Пример 4.

Ингредиент	Количество (мг/ед.)
Эскетамина гидрохлорид	5,00 (соответствует 4,34 мг эскетамина)
Моногидрат лактозы LH200 LP	19,8
Стеарат магния	0,2

Пример 5.

Ингредиент	Количество (мг/ед.)
Эскетамина гидрохлорид	10,00 (соответствует 8,67 мг эскетамина)
Моногидрат лактозы LH200 LP	39,6
Стеарат магния	0,4

Пример 6.

Ингредиент	Количество (мг/ед.)
Эскетамина гидрохлорид	20,00 (соответствует 17,34 мг эскетамина)
Моногидрат лактозы LH200 LP	79,2
Стеарат магния	0,8

Определение аэродинамического распределения частиц по размерам (APSD) композиций по примерам 4, 5 и 6 согласно изобретению.

Композиции примеров 4, 5 и 6 согласно изобретению были протестированы с применением Фармацевтического Импактора Нового Поколения (ИНП) (Аппарат Е согласно Европейской Фармакопеи) в соответствии с методикой для порошковых ингаляторов.

Результаты испытаний представлены в табл. 2 ниже и на фигурах (пример 4), фиг. 5 (пример 5) и фиг. 6 (пример 6) на чертежах, где верхние диаграммы представляют данные APSD для всего ИИП, а нижние диаграммы представляют данные APSD ступеней 1-7 и МОС.

Таблица 2

Данные по осаждению ИИП			
Пример №	4	5	6
МА [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
МОС	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/приведение в действие (мг)	2,97	5,03	10,45
Масса в системе/приведение в действие (мг)	3,98	7,30	15,49
FPD $\leq 5,0$ мкм (мг) эскетамина	2,4	3,9	7,9
FPF $\leq 5,0$ 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 характеристиками качества.

Состав согласно изобретению продемонстрировал надлежащую однородность и очень высокий уровень содержания фракций тонкодисперсных частиц, при этом:

FPF > 59%, FPD: 2,4 мг; выпускаемая доза: 4,2 мг, для примера 4

FPF > 54%, FPD: 3,9 мг; выпускаемая доза: 7,1 мг, для примера 5, и

FPF > 51%, FPD: 7,9 мг; выпускаемая доза: 16,5 мг, для примера 6.

Фармацевтическая композиция сухого порошка согласно изобретению обеспечила выпускаемую дозу эскетамина гидрохлорида на уровне до 97%, такую как до 85% от номинальной дозы и по меньшей мере 40% от фракции тонкодисперсных частиц (фракции, доставляемой в легкие) для выпускаемой дозы эскетамина.

Пример 7. Фармакокинетика композиции сухого порошка эскетамина для ингаляции на здоровых добровольцах - клиническое исследование.

Состав сухого порошка эскетамина гидрохлорида по примеру 2 вводили здоровым добровольцам ингаляционным путем, т.е. непосредственно в легкие с использованием ингалятора сухого порошка (DPI) (путем самостоятельного введения) под наблюдением медицинского персонала. Одно впрыскивание состава сухого порошка содержало 4,6 мг эскетамина гидрохлорида, что соответствует 4 мг эскетамина в виде свободного основания, и вспомогательные вещества - 18,22 мг моногидрата лактозы и 0,18 мг стеарата магния.

Однократная доза представляла собой ингаляционный эпизод, состоящий из 1-6 впрыскиваний, то есть номинальную дозу эскетамина в виде свободного основания от 4 до 24 мг.

В части А исследования, разработанного в виде одноцентрового исследования с однократной увеличивающейся дозой, лекарственное средство доставляли в виде однократной дозы один раз в один день (до 6 последовательных впрыскиваний) 18 субъектам, представляющим собой здоровых добровольцев. Субъектов разделили на 6 групп, получавших 1, 2, 3, 4, 5 или 6 впрыскиваний в виде однократной дозы (ингаляционный эпизод), соответственно.

Сбор образцов крови для определения концентрации эскетамина и метаболита эсноркетамина и расчет фармакокинетических параметров проводили в течение 24 ч после начала исследования в день введения. Целью исследования было определить количество впрыскиваний в одном ингаляционном эпизоде, необходимых для получения концентрации в плазме, аналогичной концентрации, достаточной для достижения антидепрессантного эффекта, который достигается при внутривенной инфузии 0,20 мг/кг в течение 40 мин. На основании литературных данных можно предсказать, что это соответствует концен-

трации при 40 мин инфузии примерно от 60 до 100 нг/мл. Также была поставлена цель определить количество впрыскиваний, 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 показано изменение концентрации эскетамина в плазме крови с течением времени после введения различных однократных доз композиции сухого порошка по примеру 2. Как видно, количество впрыскиваний, позволяющее получить концентрацию эскетамина в плазме крови, достаточную для обеспечения антидепрессантного эффекта и без резкого пика указанной концентрации, было определено равным 1-4 впрыскивания, что соответствует номинальной дозе эскетамина в пересчете на свободное основание 4-16 мг.

Поэтому для следующей части исследования - части В была выбрана однократная доза (ингаляционный эпизод), состоящая из 1, 2, 3 или 4 впрыскиваний.

В части В исследования композицию по примеру 2 вводили 12 субъектам, представляющим собой здоровых добровольцев, которых разделили на 4 группы, в четырех различных однократных дозах каждой группе (т.е. каждая однократная доза состояла из 1, 2, 3 или 4 впрыскиваний, соответственно) в течение одного дня в виде последовательности введения, состоящей из трех введений однократной дозы (ингаляционный эпизод) в течение 30 мин, при этом между ингаляционными эпизодами 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. Сбор образцов крови для определения концентрации эскетамина и метаболита эсноркетамина и расчет фармакокинетических параметров проводили в течение 24 ч после начала исследования в день введения. Целью части В было исследование фармакокинетических свойств эскетамина при различных схемах введения доз у здоровых субъектов, а также определение схемы, которая позволяет достичь соответствующей концентрации в плазме крови с течением времени, чтобы имитировать внутривенную инфузию в течение 40 мин.

Результаты части В исследования представлены на фиг. 8, на которой изображено изменение концентрации эскетамина в плазме крови с течением времени после введения различных однократных доз композиции сухого порошка по примеру 2 в виде последовательности из 3 введений однократных доз в течение 30 мин. 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.

Как видно из фиг. 8, последовательность введения из 3 однократных доз, состоящих из 3 или 4 впрыскиваний, позволила получить профиль концентрации в плазме, достаточно хорошо имитирующий внутривенную инфузию эскетамина на уровне, соответствующем получению антидепрессантного эффекта.

В части С исследования композицию примера 2 вводили 33 здоровым добровольцам, разделённым на 4 группы, в виде цикла, состоящего из 4 последовательностей введения, каждая из которых была выполнена в течение одного дня, и перерыв между ними составлял 3-4 дня. Последовательности введения осуществляли в день 1, день 4, день 8 и день 11. Каждая последовательность введения состояла из четырех разных однократных доз для каждой соответствующей группы (1, 2, 3 или 4 впрыскивания) в течение одного дня в виде последовательности введения, состоящей из трех введений однократной дозы (ингаляционный эпизод) в течение 30 мин, как в части В. Между ингаляционными эпизодами 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.

Сбор образцов крови для определения концентрации эскетамина и метаболита эсноркетамина и расчет фармакокинетических параметров проводили в течение 24 ч после начала исследования в день введения. Результаты части С исследования представлены на фиг. 9А-9D, на которых изображено изменение концентрации эскетамина в плазме крови во времени в течение цикла лечения, т.е. в день 1, день 4, день 8 и день 11.

Как в части А, так и в части В исследования неблагоприятные эффекты контролировались и оценивались психиатром. Обобщённые данные по неблагоприятным эффектам представлены на фиг. 10 (часть А) и фиг. 11 (часть В). Как видно, никаких серьезных эффектов не наблюдалось, все неблагоприятные эффекты оценивались как легкие, иногда умеренные. Психомиметические эффекты были временными и продолжались до 30 мин после введения. Не было прекращения применения композиции из-за появления неблагоприятных эффектов или токсичности. В части С исследования неблагоприятные эффекты контролировались и оценивались психиатром после каждой последовательности введения, т.е. в день 1, день 4, день 8 и день 11. Обобщённые данные по неблагоприятным эффектам для части С представлены на фиг. 12А-12D для дня 1, дня 4, дня 8 и дня 11, соответственно. Также как и для частей А и В все неблагоприятные эффекты оценивались как легкие, иногда умеренные. Психомиметические эффекты были временными и продолжались до 30 мин после введения. Не было прекращения применения композиции из-за появления неблагоприятных эффектов или токсичности. На удивление не наблюдалось ухудшение неблагоприятных эффектов в течение цикла лечения. Наоборот, наблюдалось уменьшение неблагоприятных эффектов в каждом последующем дне лечения в цикле.

Вышеизложенное показывает, что введение эскетамина путём ингаляции, то есть непосредственно в легкие, является перспективным способом лечения депрессии, в частности большого депрессивного расстройства, биполярного расстройства или терапевтически резистентной депрессии, удобным путем, представляющим собой самостоятельное введение пациентом. Профиль концентрации в плазме крови является достаточно ровным, соответствует целевому профилю и безопасен для продолжительного введения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение фармацевтической композиции для ингаляции, содержащей кетамин или его фармацевтически приемлемую соль, в способе лечения депрессии путем введения указанной композиции в легкие посредством ингаляции, при этом указанное лечение осуществляют в виде схемы введения доз, которая включает цикл нескольких последовательностей введения путем ингаляции, причем продолжительность указанного цикла составляет от 10 до 30 дней, при этом каждую из нескольких последовательностей введения осуществляют в один день с интервалами от 2 до 4 дней между последовательностями, и каждая из указанных последовательностей состоит из нескольких ингаляций однократной дозы, разделенных перерывом продолжительностью по меньшей мере 5 мин.

2. Применение композиции по п.1, где композиция представляет собой композицию сухого порошка для ингаляции.

3. Применение композиции по п.1 или 2, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидрохлорид.

4. Применение композиции по любому из пп.1-3, где кетамин представляет собой гидрохлорид эскетамина.

5. Применение композиции по любому из пп.1-4, где композиция содержит от 2 до 100 мг микронизированного кетамина, в пересчете на свободное основание, на номинальную единичную дозу.

6. Применение композиции по п.5, где композиция содержит от 2 до 40 мг, предпочтительно от 2 до 20 мг, микронизированного эскетамина, в пересчете на свободное основание, на номинальную единичную дозу.

7. Применение композиции по п.6, где состав композиции содержит 4 мг микронизированного эскетамина, в пересчете на свободное основание, на номинальную единичную дозу.

8. Применение композиции по любому из пп.2-7, где композиция сухого порошка для ингаляции содержит одну или более добавок, выбранных из группы, состоящей из углеводного объемобразующего агента в количестве 30-95 мас.% и стабилизирующего агента в количестве 0,2-3 мас.% относительно общей массы композиции.

9. Применение композиции по любому из пп.2-8, где композиция сухого порошка содержит кетамин, имеющий медианный диаметр частиц  $d_{50}$  от 1 до 10 мкм,  $d_{10}$  от 0,2 до 5 мкм и  $d_{90}$  от 3 до 35 мкм, измеренный с помощью метода лазерной дифракции.

10. Применение композиции по любому из пп.5-9, где композиция обеспечивает выпускаемую дозу, составляющую по меньшей мере 1,0 мг кетамина в пересчете на свободное основание, что соответствует 1,2 мг гидрохлорида кетамина.

11. Применение композиции по п.10, где фракция выпускаемой дозы, доставляемой в легкие, составляет по меньшей мере 40%.

12. Применение композиции по любому из пп.2-11, где композиция заключена в блистер со множеством индивидуальных номинальных единичных доз, предварительно отмеренных и индивидуально герметично упакованных.

13. Применение композиции по любому из пп.2-11, где композиция заключена в капсулу с одной номинальной единичной дозой.

14. Применение композиции по любому из пп.1-11, где композиция для введения путем ингаляции содержится в многодозовом резервуаре порошка.

15. Применение композиции по любому из пп.1-14, где указанный цикл длится 12-14 дней и включает 4 последовательности введения, разделенные интервалами в 3-4 дня.

16. Способ лечения депрессии путем введения фармацевтической композиции для ингаляции, содержащей кетамин или его фармацевтически приемлемую соль, в легкие путем ингаляции, при этом указанное лечение осуществляют в виде схемы введения доз, которая включает цикл из нескольких последовательностей введения путем ингаляции, где указанный цикл длится от 10 до 30 дней, при этом каждую из нескольких последовательностей введения осуществляют в один день с интервалами в 2-4 дня между последовательностями, и каждая из указанных последовательностей состоит из нескольких ингаляций однократной дозы, разделенных перерывом продолжительностью по меньшей мере 5 мин.

17. Способ по п.16, где композиция представляет собой композицию сухого порошка для ингаляции.

18. Способ по п.16 или 17, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидрохлорид.

19. Способ по любому из пп.16-18, где кетамин представляет собой гидрохлорид эскетамина.

20. Способ по любому из пп.16-19, где композиция содержит от 2 до 100 мг микронизированного кетамина, в пересчете на свободное основание, на номинальную единичную дозу.

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

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

23. Способ по любому из пп.17-22, где композиция сухого порошка для ингаляции содержит одну или более добавок, выбранных из группы, состоящей из углеводного объемобразующего агента в количестве 30-95 мас.% и стабилизирующего агента в количестве 0,2-3 мас.% относительно общей массы композиции.

24. Способ по любому из пп.17-23, где композиция сухого порошка содержит кетамин, имеющий медианный 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 пп.20-24, где композиция обеспечивает выпускаемую дозу по меньшей мере 1,0 мг кетамина, в пересчёте на свободное основание, что соответствует 1,2 мг гидрохлорида кетамина.

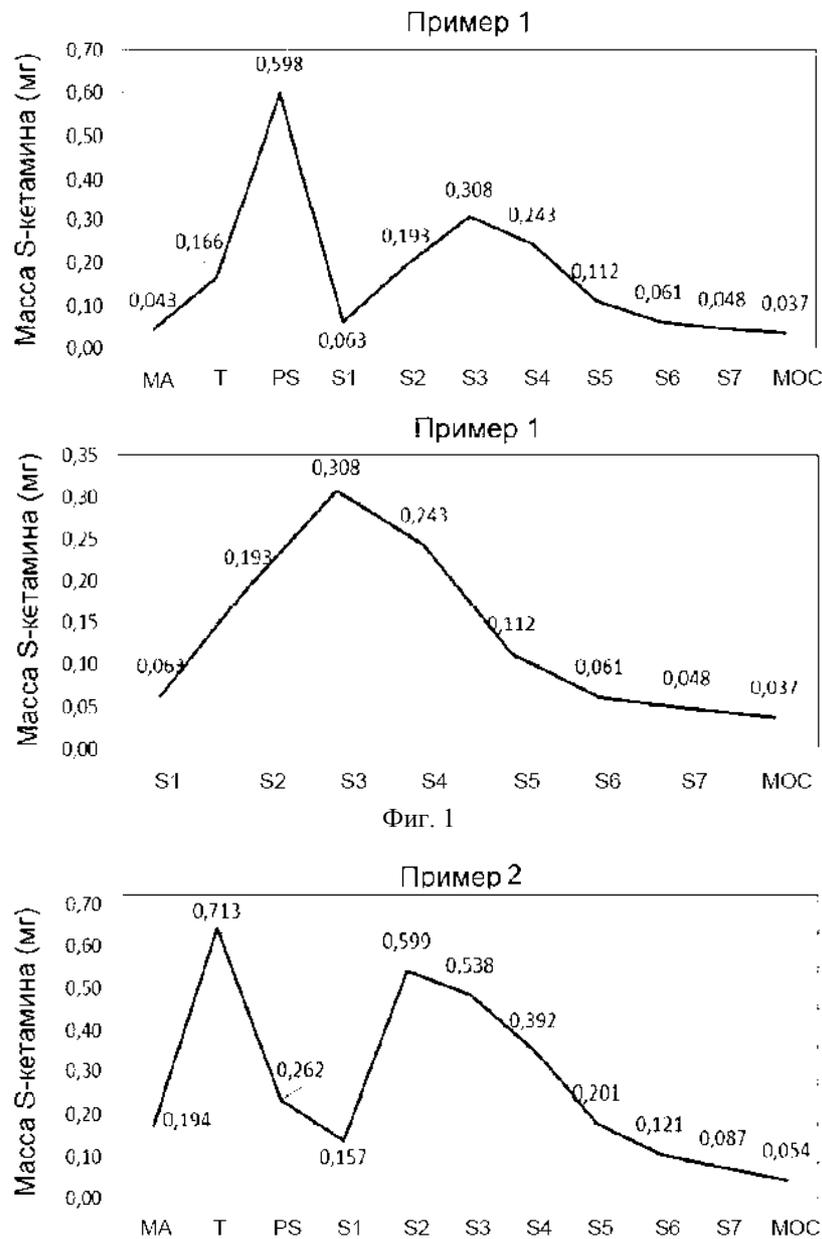
26. Способ по п.25, где фракция выпускаемой дозы, доставляемой в лёгкие, составляет по меньшей мере 40%.

27. Способ по любому из пп.17-26, где композиция заключена в блистер со множеством индивидуальных номинальных единичных доз, предварительно отмеренных и индивидуально герметично упакованных.

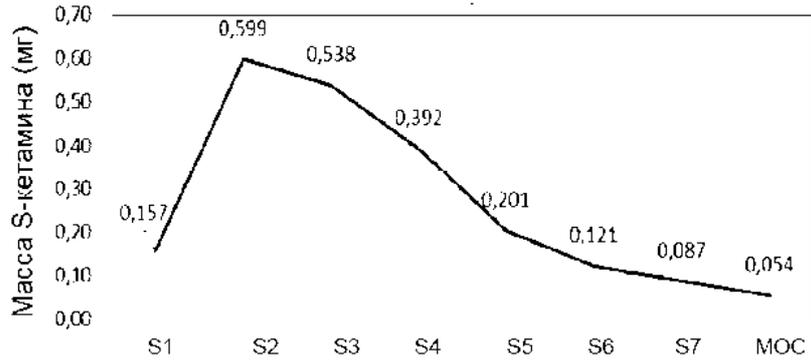
28. Способ по любому из пп.17-26, где композиция заключена в капсулу с одной номинальной единичной дозой.

29. Способ по любому из пп.16-26, где композиция для введения путём ингаляции содержится в многодозовом резервуаре порошка.

30. Способ по любому из пп.16-29, где указанный цикл длится 12-14 дней и включает 4 последовательности введения, разделенные интервалами 3-4 дня.

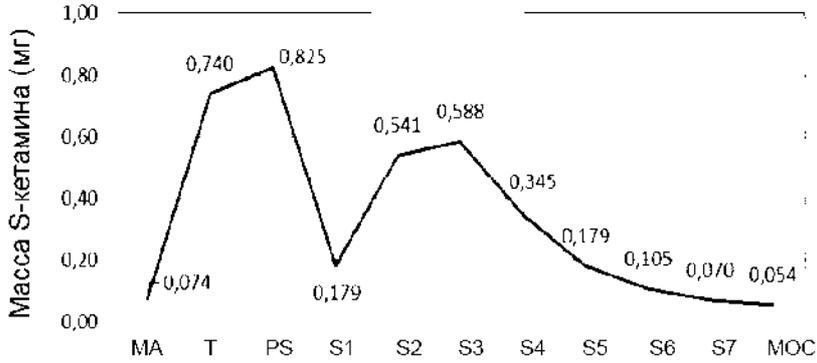


Пример 2

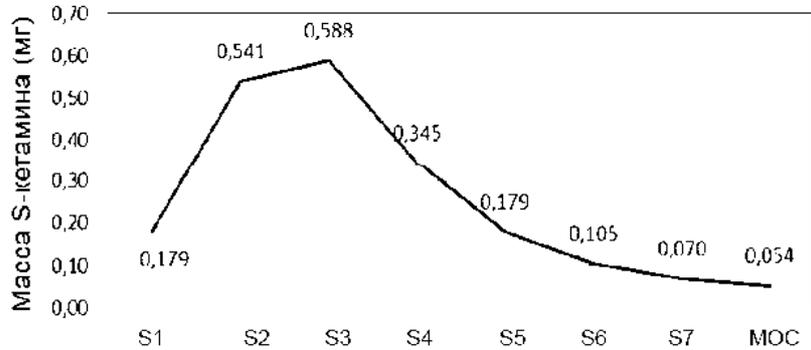


Фиг. 2

Пример 3

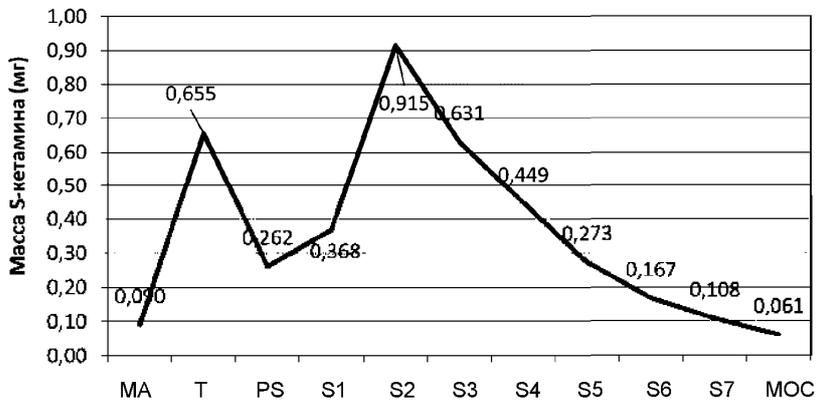


Пример 3

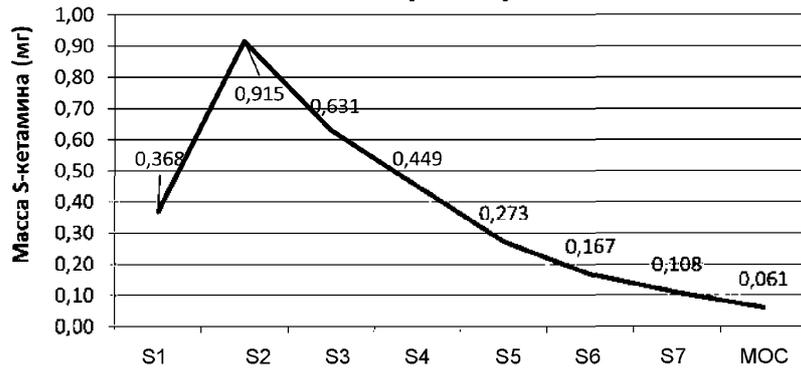


Фиг. 3

Пример 4

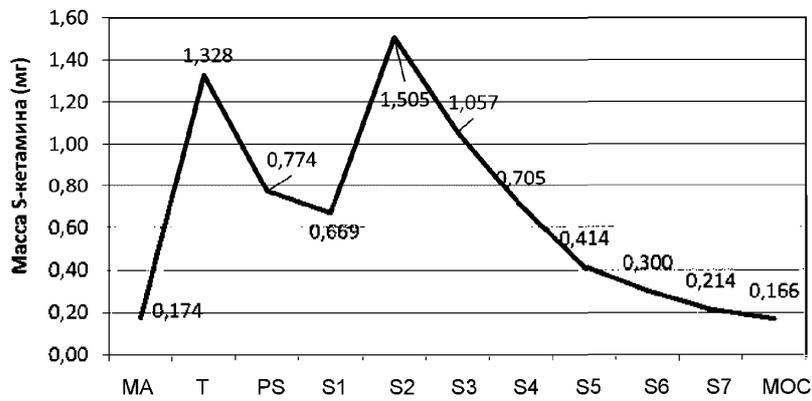


## Пример 4

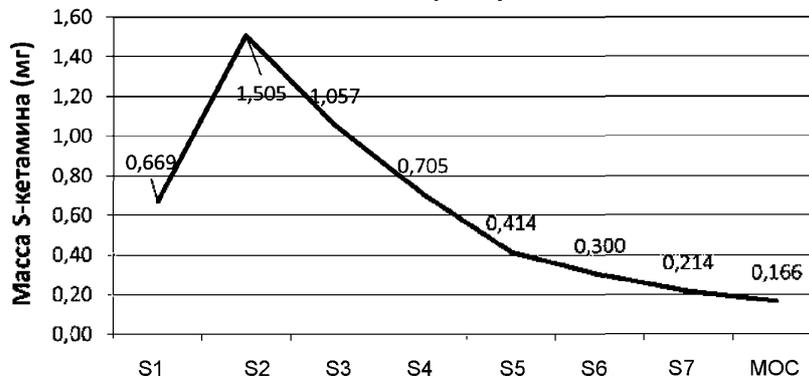


Фиг. 4

## Пример 5

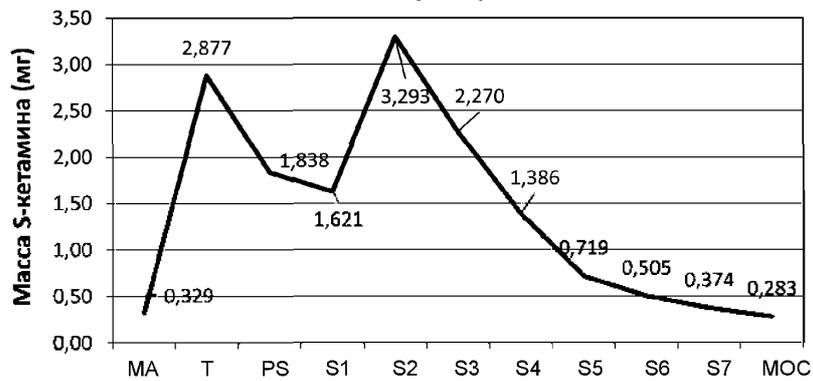


## Пример 5

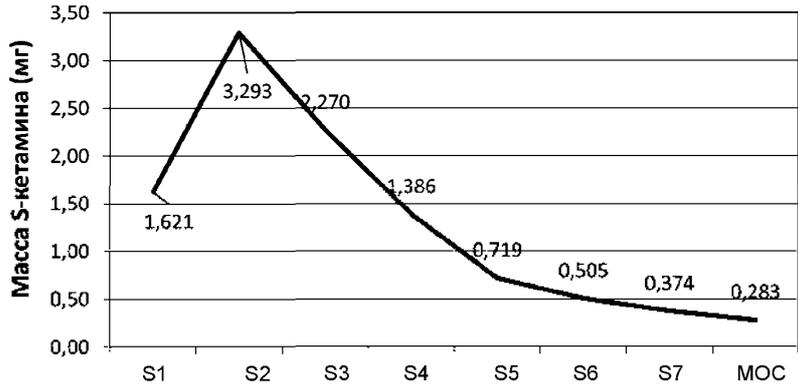


Фиг. 5

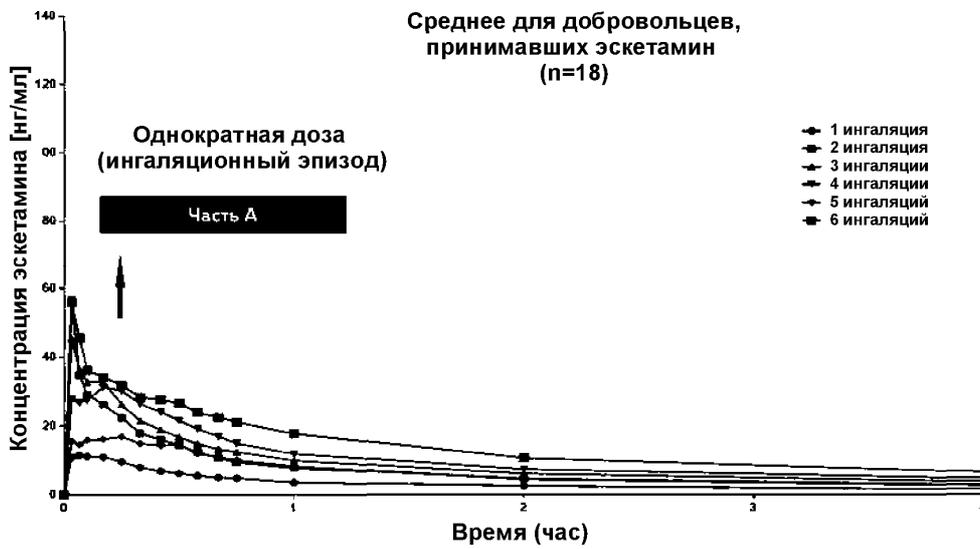
## Пример 6



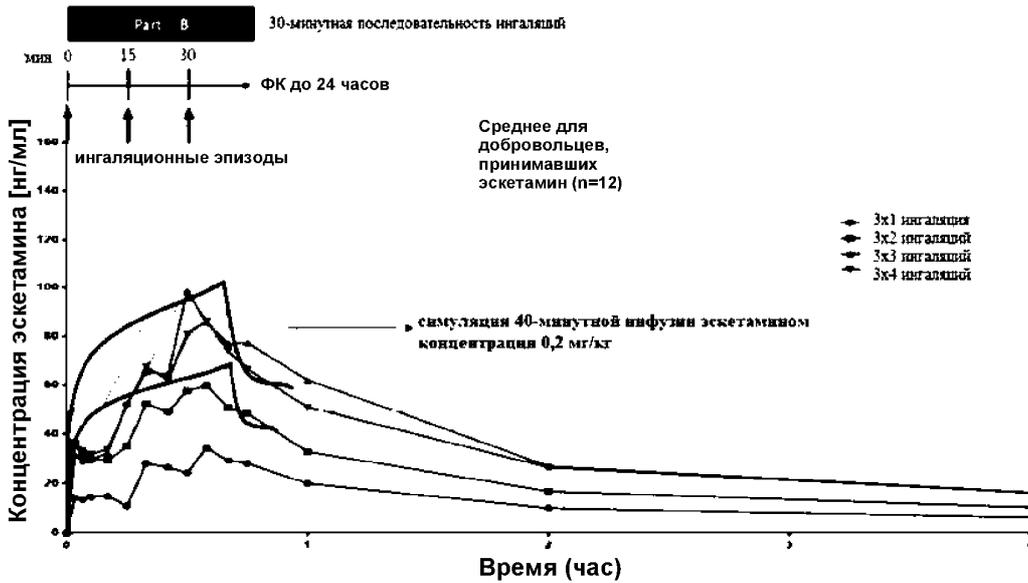
Пример 6



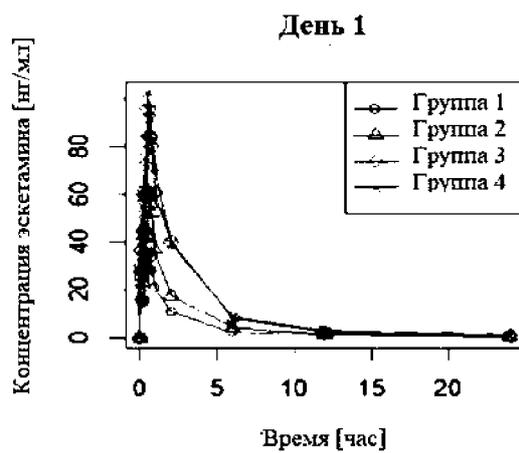
Фиг. 6



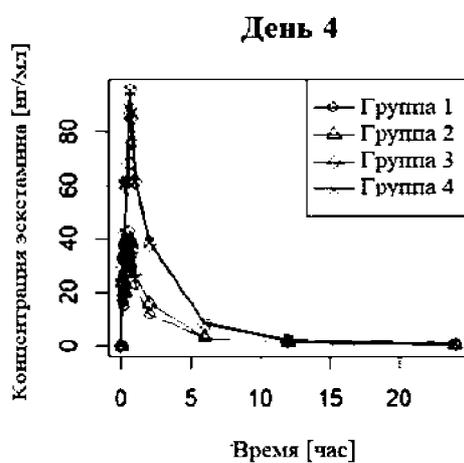
Фиг. 7



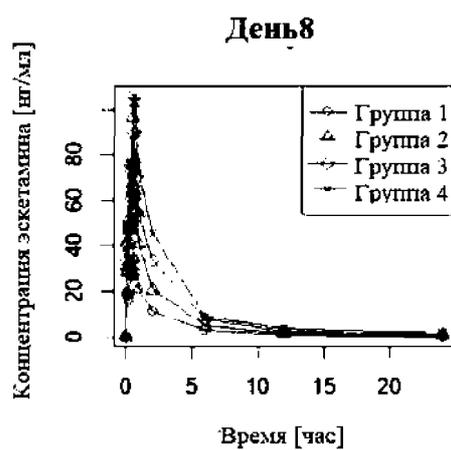
Фиг. 8



Фиг. 9А

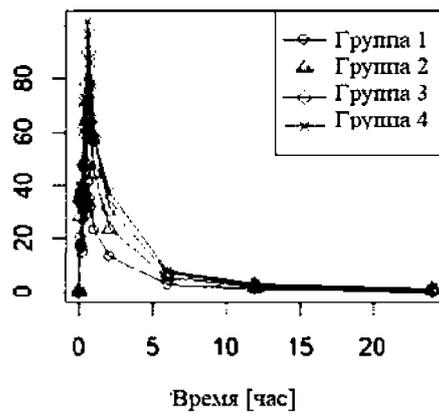


Фиг. 9В

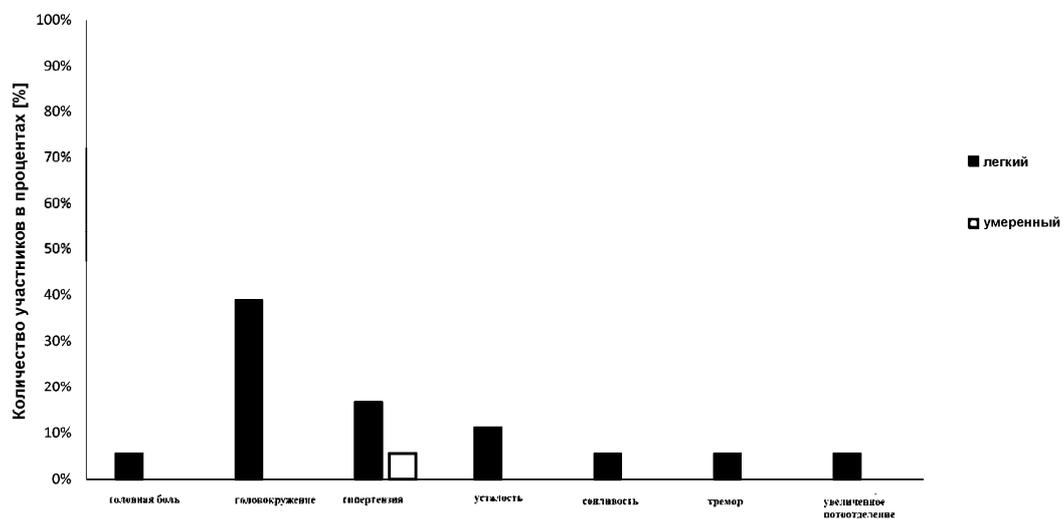


Фиг. 9С

## День 11

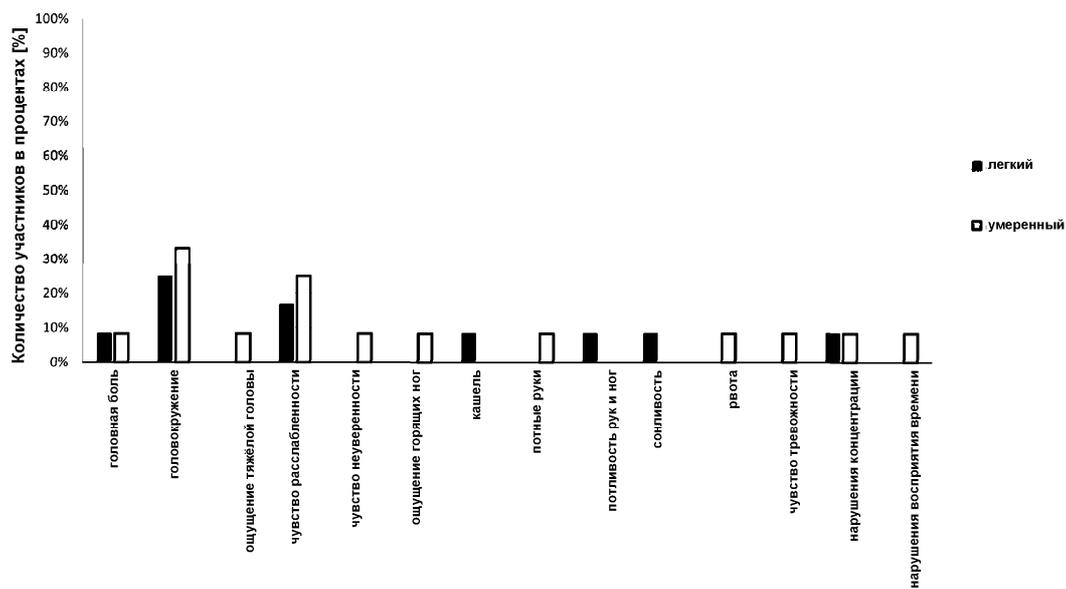


Часть А (n=18)



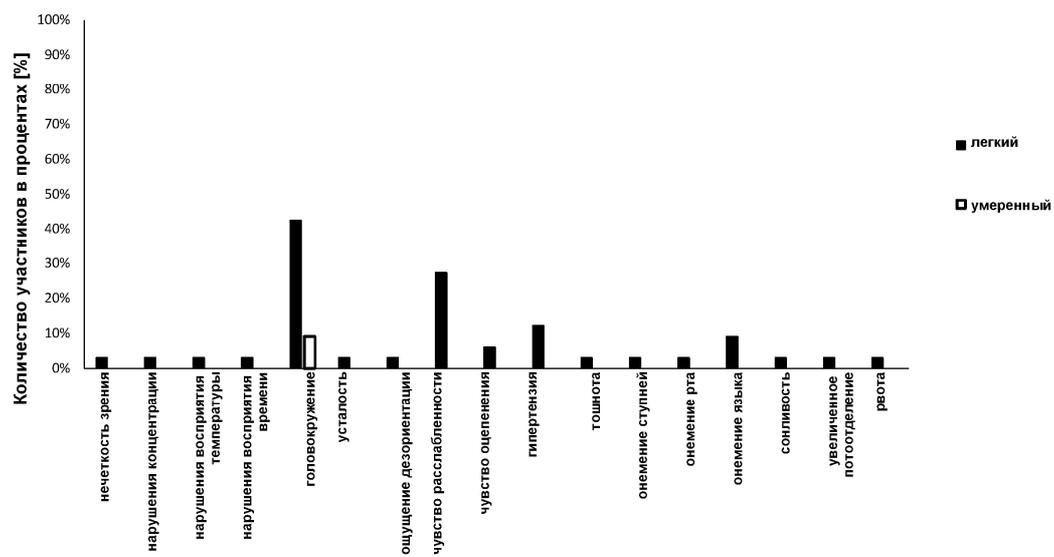
Фиг. 10

## Часть В (n=12)



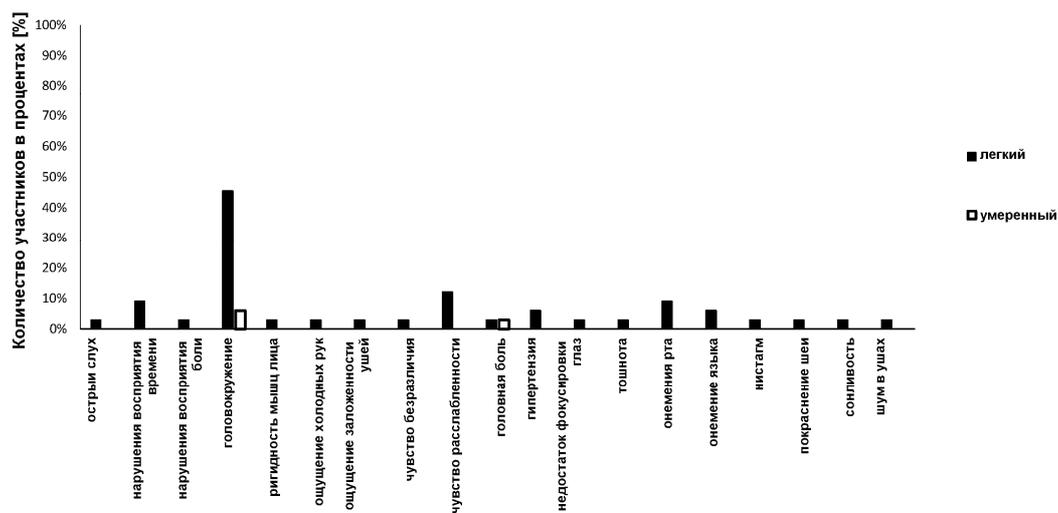
Фиг. 11

## Часть С День 1 (n=33)



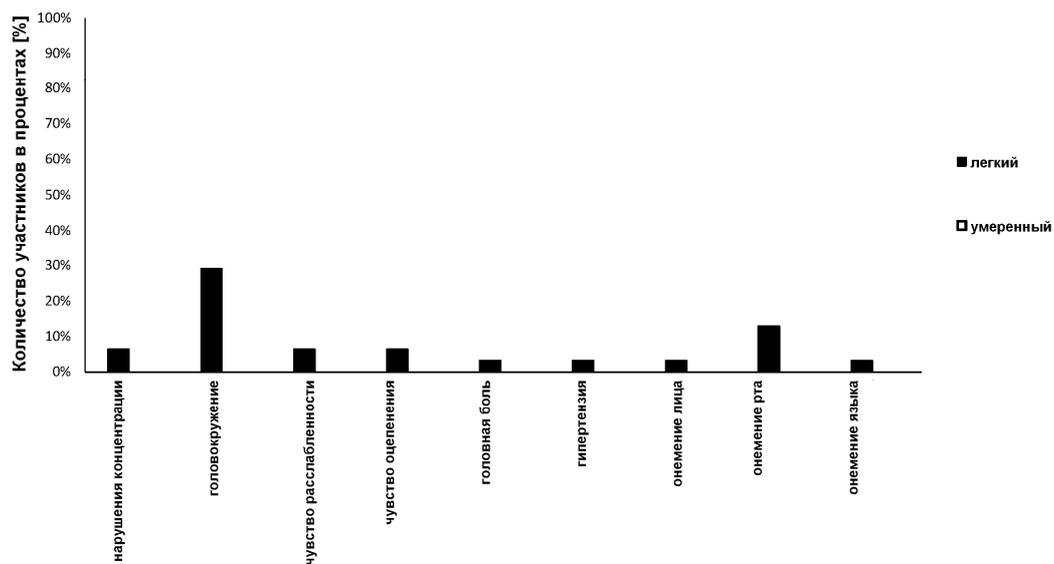
Фиг. 12А

## Часть С День 4 (n=33)



Фиг. 12В

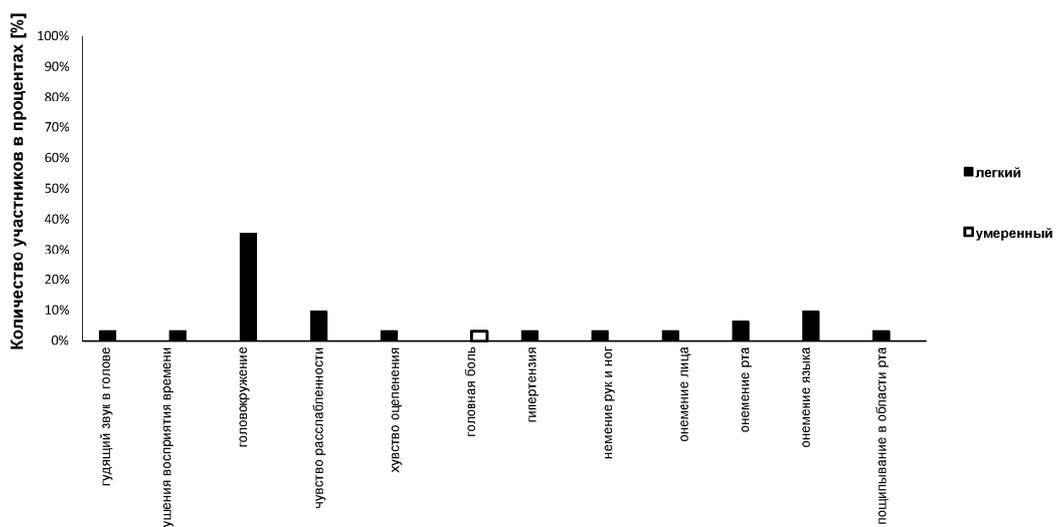
## Часть С День 8 (n=31)



Фиг. 12С

044969

Часть С День 11 (n=31)



Фиг. 12D



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2