

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202192318** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2021.12.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/4045* (2006.01)  
*A61P 25/24* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.02.24

---

(54) **5-МЕТОКСИ-N,N-ДИМЕТИЛТРИПТАМИН (5-МЕО-DMT) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
ДЕПРЕССИИ**

---

(31) 19158774.0

(72) Изобретатель:

(32) 2019.02.22

**Тервей Тайс (DE)**

(33) EP

(74) Представитель:

(86) PCT/EP2020/054803

**Медведев В.Н. (RU)**

(87) WO 2020/169850 2020.08.27

(71) Заявитель:

**ГХ РИСЕРЧ АЙРЛЕНД ЛИМИТЕД  
(IE)**

---

(57) Предложены композиции для применения при лечении пациента, страдающего психическим расстройством, в частности клинической депрессией, трудноизлечимым депрессивным расстройством, тревожным расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством, телесным дисморфическим расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством, расстройством пищевого поведения и злоупотреблением психоактивными веществами. Кроме того, представлены схемы дозирования для лечения этих расстройств.

**202192318**  
**A1**

**202192318**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-570122EA/032

### 5-МЕТОКСИ-N, N-ДИМЕТИЛТРИПТАМИН (5-МЕО-DMT) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ

#### Область техники

Настоящее изобретение направлено на улучшенные способы лечения психических расстройств, в частности клинической депрессии, трудноизлечимого депрессивного расстройства, тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, телесного дисморфического расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройства пищевого поведения и злоупотребления психоактивными веществами, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-MeO-DMT).

#### Уровень техники

Галлюциногены представляют собой химические соединения, некоторые из которых встречаются в природе, некоторые из которых являются синтетическими, которые определены их способностью вызывать у людей, после употребления, сенсорные искажения, такие как изменения слухового и зрительного восприятия, а также искажения настроения и познания. Термин галлюциноген охватывает довольно широкую группу психоактивных молекул с различными способами действия. Было высказано предположение, что некоторые психические расстройства в принципе поддаются лечению психоактивными молекулами.

#### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к 5-метокси-N, N-диметилтриптамину (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении психических расстройств, в частности клинической депрессии, трудноизлечимого депрессивного расстройства, тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, телесного дисморфического расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройства пищевого поведения и злоупотребления психоактивными веществами, включающем введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-MeO-DMT).

Изобретение, в частности, относится к 5-метокси-N, N-диметилтриптамину (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении пациента, которому лицензированным специалистом поставлен диагноз клинической депрессии в соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами. Расстройство может быть диагностировано в соответствии с Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5), опубликованным Американской ассоциацией психиатров. Например, пациент может страдать от умеренной или тяжелой клинической депрессии, на что указывает оценка 20 или более по Шкале Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS), или оценка 17 или более по Шкале Гамильтона по оценке депрессии (HAM-D). Кроме того, считается, что пациент может страдать тяжелой

клинической депрессией, на что указывает оценка 35 или более по Шкале Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS), или оценка 25 или более по Шкале Гамильтона по оценке депрессии (HAM-D). У пациента может быть диагностирована резистентная к лечению форма клинической депрессии.

Кроме того, пациент может страдать от суицидальных мыслей, в частности от суицидальных мыслей с намерением действовать. Пациент может даже оказаться в непосредственной опасности самоубийства.

5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе или по схеме дозирования, который вызывает у пациента пик психоделических переживаний. Может быть введена доза от примерно 4 мг до примерно 20 мг 5-МеО-DMT или эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, дозировка может составлять примерно 6 мг; или примерно 12 мг; или примерно 18 мг 5-МеО-DMT или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли.

5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в первой дозировке для первого введения; а затем вводить от нуля до шести последующих введений; при этом при каждом последующем введении используется доза, превышающая дозировку при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний.

Кроме того, 5-МеО-DMT можно вводить в дозировке от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, а затем увеличивать, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения, а затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения, при этом можно вводить эквивалентные количества фармацевтически приемлемой соли вместо 5-МеО-DMT. Первая доза 5-МеО-DMT может составлять примерно 6 мг, вторая доза 5-МеО-DMT может составлять примерно 12 мг, а третья доза 5-МеО-DMT может составлять примерно 18 мг; или эквивалентные количества фармацевтически приемлемой соли можно вводить вместо 5-МеО-DMT.

Интервал между двумя введениями может составлять не менее 1 часа и не более 24 часов и, предпочтительно, может составлять от примерно 2 до 4 часов.

Возникновение пикового психоделического переживания можно определить по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) 30 пунктов обновленного Опросника мистических переживаний (MEQ30), или определить по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) в опроснике Состояния измененного сознания (ASC) или, предпочтительно, определить по достижению общей оценки 75 по Опросник пиковых психоделических переживаний (PPEQ).

5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль предпочтительно вводят

путем ингаляции. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль, в частности, может вводиться в форме аэрозоля, содержащего (а) фармацевтически приемлемый газ; (b) аэрозольные частицы 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-МеО-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, где аэрозоль имеет массовую плотность аэрозольных частиц от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л. Аэрозоль может быть получен путем: а) воздействия тепловой энергии на тонкий слой 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, расположенный на твердой подложке, и б) пропускания воздуха над тонким слоем с образованием частиц аэрозоля. Аэрозоль предпочтительно содержит 5-МеО-DMT в форме свободного основания.

При введении ингаляцией дозу 5-МеО-DMT или фармацевтически приемлемой соли для введения пациенту предпочтительно вдыхать одним вдохом.

Указанное выше лечение 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой солью приводит к клиническому ответу. Ответ может быть оценен, по меньшей мере, оценкой «значительно улучшился» по оценке Шкалы общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I) или по оценке Шкалы общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I), причем улучшение предпочтительно наступает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

Клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по оценке CGI-I или оценке PGI-I, предпочтительно сохраняется, по меньшей мере, до 6 дней, более предпочтительно, по меньшей мере, 14 дней и, в частности, по меньшей мере, 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

Клинический ответ также можно оценить по улучшению, по меньшей мере, на 50% оценки MADRS или HAM-D по сравнению с соответствующими оценками до введения 5-МеО-DMT. Этот ответ предпочтительно возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, ремиссия депрессивных симптомов по оценке MADRS, равной или меньшей 10, или по оценке HAM-D, равной или меньшей 7, предпочтительно возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

Клинический ответ, оцениваемый по улучшению, по меньшей мере, на 50% оценки MADRS или HAM-D, по сравнению с соответствующими оценками до лечения, предпочтительно сохраняется, по меньшей мере, до 6 дней, более предпочтительно, по меньшей мере, до 14 дней, в частности, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительно, клинический ответ, оцениваемый по улучшению, по меньшей мере, на 75% оценки MADRS или HAM-D по сравнению с соответствующими оценками до лечения, возникает на 7 день, более предпочтительно, также на 14 день и, в частности, также на 28 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того предпочтительно, чтобы у пациента была ремиссия

депрессивных симптомов, по оценке MADRS, равной или меньшей 10, или по оценке HAM-D, равной или меньшей 7, на 7-й день, предпочтительно, также на 14-й день, в частности также на 28 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

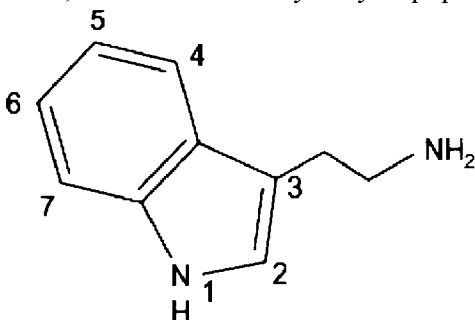
Дополнительные аспекты настоящего изобретения определены ниже в разделе вариантов осуществления.

### Подробное описание изобретения

Галлюциногены включают, например, каннабиноидный тетрагидроканнабинол (THC), который действует на каннабиноидные рецепторы, энтактоген 3,4-метилendioксиметамфетамин (MDMA, «экстази»), который действует на рецептор, ассоциированный со следовыми аминокислотами 1 (TAAR1), и транспортер везикулярного моноамина 2 (VMAT2), и диссоциативный анестетик кетамин, который действует как антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA).

Следующая группа галлюциногенов включает соединения, которые связываются с рецепторами 5-гидрокситриптамина (5-HT) или серотониновыми рецепторами (описаны 7 семейств от 5-HT1 до 5-HT7 с 14 подтипами), такие как диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD), псилоцибин и N, N-диметилтриптамин (DMT). Эту последнюю группу серотонинергических агентов часто называют «классическими галлюциногенами» или «психоделиками», что подчеркивает их преобладающую способность вызывать качественно измененные состояния сознания, такие как эйфория, транс, выход за пределы времени и пространства, духовные переживания, разрушение границ личности или даже околосмертные переживания, в то время как другие эффекты, такие как седативный эффект, наркоз или чрезмерная стимуляция, минимальны.

По химическому составу серотонинергические психоделики представляют собой фенилалкиламины или индоламины, при этом класс индоламинов делится на две подгруппы, эрголины и триптамины, причем последние являются производными триптамина, имеющего следующую формулу:



### Триптамин

Различные серотонинергические психоделики обладают разной аффинностью связывания и эффективностью активации к различным рецепторам серотонина, особенно 5-HT1A, 5-HT2A и 5-HT2C, и их активность также может модулироваться взаимодействием с другими мишенями, такими как транспортеры моноаминов и рецепторы, ассоциированные со следовыми аминокислотами.

Существующие в природе психоделики, такие как триптамин DMT, который содержится в южноамериканском кустарнике *Psychotria viridis*, или триптамин псилоцибин, который содержится в более чем 200 видах грибов, или фенилалкиламин мескалин, который содержится в кактусе Пейоте, произрастающем на Юго-Западе Америки и Северной Мексике, веками использовались культурами коренных народов в ритуальных или социокультурных контекстах и в контексте религиозных таинств. В то время как неспецифический «исцеляющий» потенциал приписывался использованию природных психоделиков в этих условиях, больше научных исследований их потенциального терапевтического применения для определенных заболеваний не проводилось до открытия синтетического эрголина LSD в 1943 году.

Этот ранний клинический опыт 1950-х и 1960-х годов был методологически все еще относительно слабым, но обнадеживающие данные были получены, например, из программы лечения алкоголизма, когда пациенты, принимавшие LSD вместе с психотерапией, имели более высокие показатели отмены или улучшения, чем пациенты, которые получали только психотерапию (Jensen SE, Q J Stud Alcohol. 1962; 23:315-20), или из наблюдений за пациентами с расстройством личностных черт или тревогой, когда введение LSD в качестве дополнения к психотерапии давало результат «значительно улучшился» или «улучшился» у более чем 90% пациентов (MacLean JR et al., Q J Stud Alcohol. 1961; 22:34-45) или при лечении пациентов, страдающих от терминального состояния рака, где примерно у двух третей пациентов, получавших лечение LSD, улучшилось состояние до различной степени (Pahnke WN et al., *Psychedelic drugs. Proceedings of a Hahnemann Medical College and Hospital Symposium*. Editors: Richard E. Hicks, Paul Jay Fink, Van Buren O. Hammett. Grune & Stratton, New York/London 1969, pp.33-42).

С появлением новых знаний о системе серотонина и ее роли в работе мозга исследователи все больше и больше уточняли молекулярную активность психоделических препаратов. Однако менее ясно, как эта активность повлияла на наблюдаемые терапевтические эффекты при психических расстройствах. Были предложены две основные концепции: первая концепция была придумана как «психолитическая терапия», и в ней подчеркивалась способность психоделиков, вводимых в низких дозах, способствовать ослаблению психологических защитных механизмов, что в сочетании с психотерапией позволяет глубокое интроспективное понимание и воспроизведение травм и их последующий катарсис. Таким образом, основным механизмом, рассматриваемым в психолитическом подходе, является активация и углубление сопутствующего психотерапевтического процесса, и для этого требовалось несколько сеансов приема лекарственных средств и терапии. Вторая концепция была придумана как «психоделическая терапия», и она подчеркивает способность психоделиков, вводимых в высоких разовых дозах, вызывать так называемые «пиковые психоделические переживания». Пиковые переживания преимущественно характеризуются потерей суждений во времени и пространстве и растворением границ личности, что часто

достигает кульминации в переживании блаженного состояния и ощущении целостности и гармоничного существования в космическом единстве. Таким образом, основной механизм, рассматриваемый в психоделическом подходе, состоит в том, чтобы произвести уникальный, ошеломляющий опыт с интуитивным восприятием психологической интеграции и гармонии и последующим самосовершенствованием и увеличением радости в жизни и чувством внутреннего покоя.

В то время как научные исследования по использованию психоделиков для лечения психических расстройств процветали в 1960-х годах, также быстро росло использование этих веществ в рекреационных целях, и вскоре психоделики стали изображаться в средствах массовой информации как очень опасные наркотики. Предполагаемая опасность для общественного порядка привела к принятию United States Controlled Substances Act 1970 года, в соответствии с которым LSD и другие психоделики были помещены в Список 1 наиболее строгой категории, который содержит наркотики, которые, как считается, не имеют медицинского применения и обладают высоким потенциалом злоупотребления. В отношении возможного терапевтического применения психоделических препаратов в следующие 30 лет был достигнут очень небольшой прогресс.

Лишь недавно возродился интерес к психоделической терапии. Например, в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, сравнивающем очень низкую, подобную плацебо, однократную дозу псилоцибина с высокой однократной дозой у 51 онкологического пациента с тревожными и/или эмоциональными симптомами, высокая доза приводила к значительному снижению, по оценке исследователей и самих пациентов, депрессии, тревоги или расстройства настроения и повышению качества жизни через пять недель после лечения, и эти эффекты сохранялись через шесть месяцев (Griffiths RR et al., *J Psychopharmacol.* 2016; 30(12):1181-1197). В другом рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании однократной дозы псилоцибина с ниацином в качестве средства сравнения у 29 онкологических больных с тревогой и депрессией, псилоцибин давал немедленное и существенное улучшение тревоги и депрессии и привел к снижению связанного с раком упадка морального духа и безнадежности и повышению качества жизни с устойчивым эффектом в течение 6,5 месяцев наблюдения (Ross S et al., *J Psychopharmacol.* 2016; 30(12):1165-1180). Дальнейший положительный опыт применения псилоцибина был получен в открытом простом исследовании экономической целесообразности, в котором 20 пациентов с резистентной к лечению депрессией (как конкретно определено в исследовании) получали низкую и высокую дозу псилоцибина с интервалом в семь дней, и в этом исследовании депрессивные симптомы были значительно уменьшены по сравнению с исходным уровнем через одну и пять недель после лечения (Carhart-Harris RL et al., *Lancet Psychiatry.* 2016; 3(7):619-27; Carhart-Harris RL et al., *Psychopharmacology (Berl).* 2018; 235(2):399-408). Псилоцибин также показал потенциал при лечении обсессивно-компульсивного расстройства (Moreno FA et al., *J Clin Psychiatry.* 2006; 67 (11): 1735-40) и алкогольной

(Moreno FA et al., *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(11):1735-40) и табачной зависимости (Johnson MW et al., *J Psychopharmacol*. 2014; 28(11):983-92; Johnson MW et al., *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017; 43(1):55-60). Кроме того, для серотонинергического психоделического LSD двойное слепое рандомизированное активное плацебо-контролируемое пилотное исследование с участием 12 пациентов с тревогой, связанной с опасными для жизни заболеваниями, показало значительное влияние на показатели тревожности через два месяца наблюдения (Gasser P et al., *J Nerv Ment Dis*. 2014; 202(7):513-20). Кроме того, для шаманского напитка Айяуаска, который содержит психоактивный агент DMT вместе с ингибиторами моноаминоксидазы (MAO) гармином, гармалином и тетрагидрогармином, было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование однократного дозирования у 35 пациентов с резистентной к лечению клинической депрессией (как конкретно определено в исследовании), показавшее быстрый антидепрессивный эффект по сравнению с плацебо (Palhano-Fontes F et al., *bioRxiv* 103531. 2017; doi: <https://doi.org/10.1101/103531>).

Автор изобретения считает, что эти результаты показывают, что введение определенных серотонинергических психоделиков может быть многообещающим подходом для лечения различных психических расстройств. Однако на данный момент исследования эффективности и безопасности, соответствующие регулирующим стандартам, еще не проведены, и ни один психоделический препарат не был одобрен каким-либо регулирующим органом. Кроме того, из имеющихся в настоящее время данных очевидно, что ни один из протестированных препаратов не дает ремиссию у всех пациентов, что некоторые пациенты могут потерять ответ после достижения ремиссии, и что тестируемые препараты по-прежнему имеют соответствующие побочные эффекты. Кроме того, острые психоделические эффекты после перорального дозирования психоделиков, предлагаемых в настоящее время для терапевтического применения, имеют продолжительность в несколько часов, что неудобно для пациента и врача и создает значительные ограничения в их практическом использовании. Например, в исследовании псилоцибина при резистентной к лечению депрессии (как конкретно определено в исследовании), опубликованном Carhart-Harris et al., у 9 из 20 пациентов был ответ на 5-й неделе, но у 3 был рецидив до 6-го месяца с часто сообщаемыми побочными эффектами в виде тревоги, головной боли и тошноты, а также требовалось отслеживание в течение, по меньшей мере, 7 часов после введения препарата, на основе продолжительности острых психоделических эффектов псилоцибина примерно от 5 до 6 часов (Carhart-Harris RL et al., *Lancet Psychiatry*. 2016; 3(7):619-27; Carhart-Harris RL et al., *Psychopharmacology (Berl)*. 2018; 235(2):399-408). Кроме того, была бы предпочтительной не только более короткая продолжительность психоделических эффектов, но и более быстрое начало клинического ответа по сравнению с доступными в настоящее время методами лечения и изученными психоделиками. Кроме того, хотя было предположено, что некоторые психические расстройства в принципе поддаются лечению психоделиками, конкретные заболевания и конкретные подгруппы заболеваний еще предстоит идентифицировать.



Следовательно, целью настоящего изобретения является предоставление соединения для улучшенных психоактивных терапий и схем дозирования для указанных терапий, которые являются более эффективными (т.е. (a) больший процент пациентов испытывает клинический ответ, b) более высокий средний клинический ответ, c) более раннее начало клинического ответа, d) более длительный клинический ответ), чем ранее описанные терапии. Еще одной целью изобретения является предоставление соединения для улучшенных психоактивных терапий и схем дозирования для указанных терапий, которые имеют лучший профиль безопасности и/или лучше переносятся, чем ранее описанные терапии. Другой целью настоящего изобретения является предоставление соединения для улучшенных психоактивных терапий и схем дозирования для указанных терапий, которые более удобны, чем ранее описанные терапии. Другой целью настоящего изобретения является предоставление соединения для улучшенных психоактивных терапий и схем дозирования для указанных терапий, которые связаны с более высокими показателями соблюдения пациентом режима лечения (включая более высокие показатели начала лечения), чем ранее описанные терапии. Еще одной целью настоящего изобретения является идентификация конкретных заболеваний и конкретных подгрупп заболеваний, при которых будут полезны такие улучшенные психоактивные терапии.

Доступные в настоящее время методы лечения психических расстройств, в частности клинической депрессии, трудноизлечимого депрессивного расстройства, тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, телесного дисморфического расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройства пищевого поведения и злоупотребления психоактивными веществами, неудовлетворительны из-за часто ограниченного или недостаточного длительного терапевтического ответа, позднего начала ответа, побочных эффектов, ограничивающих длительное введение лекарственного средства, и неудобных схем дозирования, которые часто ограничивают соблюдение пациентом режима лечения.

Недавно опубликованные клинические исследования, где использовали серотонинергические психоделические препараты, такие как LSD, псилоцибин и DMT (с использованием шаманского напитка Аяяуаска) при некоторых из таких психических расстройств, позволяют предположить, что эти соединения могут стать альтернативой доступным в настоящее время терапиям. Однако даже на эти препараты не все пациенты будут реагировать, некоторые пациенты со временем потеряют ответ, и возникнут определенные побочные эффекты. Кроме того, острые психоактивные эффекты протестированных в настоящее время соединений и схем дозирования сохраняются в течение нескольких часов после введения, что является значительной проблемой реализации и удобства. Кроме того, начало клинического ответа на эти соединения не является достаточно быстрым, например, для лечения пациентов с сильными симптомами или пациентов с активными суицидальными идеями с намерением действовать, включая таких пациентов, которые подвергаются грозящей опасности самоубийства. Наконец, хотя было показано, что некоторые показания в принципе подходят для лечения этими

серотонинергическими психоделическими агентами, конкретные заболевания и конкретные подгруппы заболеваний еще предстоит идентифицировать.

Таким образом, техническая проблема, которую должно решить настоящее изобретение, состоит в том, чтобы в широком смысле обеспечить улучшенную психоактивную терапию, основанную на применении серотонинергических психоделиков у пациента с психическим расстройством. Техническая проблема также включает идентификацию конкретных психических расстройств и подгрупп психических расстройств, поддающихся лечению с помощью такой улучшенной терапии.

Хотя считается, что большинство серотонинергических психоделиков опосредуют свои психоактивные эффекты главным образом через рецепторы 5-HT<sub>2A</sub>, другие рецепторы также играют роль, и полная фармакология довольно сложна. Поскольку все еще не существует четкой корреляции между различными психическими состояниями и конкретными системами рецепторов 5-HT, нелегко предсказать, какой конкретный профиль аффинности к рецепторам психоделика обеспечит оптимальные терапевтические эффекты.

Изобретатель признал, что возникновение пикового психоделического переживания во время острой фазы после введения определенного психоделика влияет на его терапевтический эффект либо в причинно-следственной связи, либо, по меньшей мере, в качестве суррогатного поведенческого маркера лежащего в основе неизвестного терапевтического механизма.

Изобретатель считает, что актуальность типа и интенсивности психоделических переживаний подтверждается, например, исследованием депрессии и тревоги у пациентов с опасным для жизни раком, в котором Griffiths et al. сообщили, что оценка мистического опыта сразу после сеанса после введения псилоцибина показала значительную связь с различными показателями терапевтического результата через 5 недель (Griffiths RR et al., *J Psychopharmacol.* 2016; 30(12):1181-1197). Кроме того, в сопоставимом исследовании онкологических больных с тревогой и депрессией, проведенном Ross et al. было обнаружено, что интенсивность субъективного мистического опыта во время воздействия лекарственного средства значительно опосредовала (например, что указывает на причинно-следственную связь) клиническую пользу (Ross S et al., *J Psychopharmacol.* 2016; 30(12):1165-1180). При исследовании псилоцибина при резистентной к лечению депрессии (как конкретно определено в исследовании) было обнаружено, что Океанической безграничности (OBN) (имеющая общие черты с переживаниями мистического типа, например, переживаниями единства и блаженного состояния) была значительно более предсказуема в отношении уменьшения депрессивных симптомов, чем более общие эффекты псилоцибина относительно зрительного и слухового восприятия (Roseman L et al., *Front Pharmacol.* 2018; 8:974). Кроме того, в исследовании влияния псилоцибина на алкогольную зависимость у Bogenschutz et al. было обнаружено, что интенсивность эффектов в первой сессии псилоцибина строго предсказывала изменение употребления алкоголя в течение 5-8 недель (Bogenschutz MP et al., *J Psychopharmacol.*

2015; 29(3):289-99). Кроме того, в исследовании табачной зависимости у Johnson et al. было обнаружено, что те, кто не курил в течение шести месяцев, имели значительно более высокую оценку по показателю мистического опыта, вызванного псилоцибином, по сравнению с теми, у кого был рецидив (Johnson MW et al., *J Psychopharmacol.* 2014; 28(11):983-92; Garcia-Romeu A, *Curr Drug Abuse Rev.* 2014;7(3):157-64). Подобные наблюдения уже были сделаны на заре психоделических исследований, когда, например, у пациентов с алкогольной зависимостью, получавших терапию LSD, сообщалось, что «50 процентов этих людей изменились [то есть они бросили пить или сильно улучшились] ... Как правило ... те, у кого не было трансцендентного опыта, не изменяются; они продолжают пить. Однако значительная часть тех, кто перенес это, изменилась» (цитировано в Unger SM, *Psychiatry.* 1963; 26:111-25). Фактически, эти ранние опыты стимулировали ранее обсуждавшуюся концепцию «психоделической терапии».

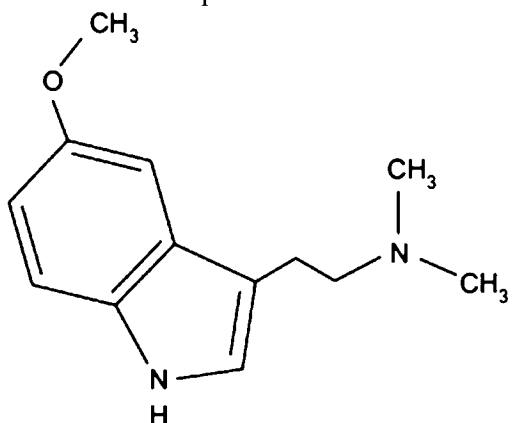
Изобретатель считает, что заметную роль типа и интенсивности острого психоделического переживания для долгосрочного клинического улучшения в таком широком диапазоне психических состояний можно объяснить недавними наблюдениями, касающимися функциональной связности (FC) мозга человека через так называемые сети в состоянии покоя (RSN). Было показано, что эти RSN ответственны за различные аспекты сложной когнитивной функции, и было обнаружено, что эти сети связности могут быть нарушены при психических расстройствах, в частности, при клинической депрессии, трудноизлечимом депрессивном расстройстве, тревожном расстройстве, посттравматическом стрессовом расстройстве, телесном дисморфическом расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве, расстройстве пищевого поведения и злоупотреблении психоактивными веществами, а также у пациентов с суицидальными идеями, которые могут сочетаться с этими заболеваниями.

Изобретатель полагает, что нарушение нормальной иерархической архитектуры RSN является последним общим путем этих заболеваний, что также может объяснить, почему многие из вовлеченных заболеваний могут возникать у одного и того же пациента в одно и то же время. Изобретатель полагает, что дальнейшие доказательства того, что а) введение психоделиков, таких как псилоцибин, LSD и DMT, может привести к снижению связности в определенных RSN (Carhart-Harris RL et al., *Sci Rep.* 2017; 7(1):13187; Palhano-Fontes F et al., *PLoS One.* 2015; 10(2):e0118143; Carhart-Harris RL et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113(17):4853-8), что б) это снижение связности коррелирует со шкалами пиковых переживаний (Carhart-Harris RL et al., *Sci Rep.* 2017;7(1):13187; Carhart-Harris RL et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113(17):4853-8), и что в) после пиковых переживаний может наблюдаться усиленная реорганизация (или нормализация) специфической активности RSN (Carhart-Harris RL et al., *Sci Rep.* 2017; 7(1):13187), которая г) коррелирует с ответом на лечение (Carhart-Harris RL et al., *Sci Rep.* 2017; 7(1):13187), объясняет наблюдения, согласно которым тип и интенсивность острого психоделического переживания коррелируют с терапевтическим результатом.

Изобретатель признал, что возникновение пикового переживания является важным

механизмом или, по меньшей мере, суррогатным поведенческим маркером основного механизма терапевтической эффективности психоделического препарата. Таким образом, изобретатель пришел к выводу, что более быстрое достижение пикового переживания у большей части пациентов и с лучшей воспроизводимостью у отдельного пациента, по сравнению с ранее испытанными психоделическими агентами и схемами дозирования, приведет к лучшему терапевтическому профилю.

Изобретатель идентифицировал 5-MeO-DMT (см. формулу ниже) как серотонинергический психоделик с большей склонностью вызывать пиковые переживания, чем серотонинергические психоделики, ранее изученные для лечения психических расстройств, и изобретатель также признал, что пиковые переживания ниже под 5-MeO-DMT чаще включают растворение границ личности и переживания блаженного состояния и/или единства. Изобретатель также признает, что 5-MeO-DMT может вызывать пиковые переживания быстрее, чем серотонинергические психоделики, ранее изученные для лечения психических расстройств, и что продолжительность психоделических переживаний короче. Автор изобретения считает, что эти характеристики 5-MeO-DMT связаны с улучшенным терапевтическим профилем и могут быть объяснены конкретными изменениями активности RSN при лечении 5-MeO-DMT.



#### **5-MeO-DMT (5-MeO)**

В одном аспекте, изобретение относится к применению терапевтически эффективных количеств 5-MeO-DMT при лечении психических расстройств, в частности клинической депрессии, трудноизлечимого депрессивного расстройства, тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, телесного дисморфического расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройства пищевого поведения и злоупотребления психоактивными веществами. Использование терапевтически эффективных количеств 5-MeO-DMT при лечении таких расстройств включает использование терапевтически эффективных количеств 5-MeO-DMT у пациентов с таким расстройством и суицидальными идеями. В частности, оно включает использование терапевтически эффективных количеств 5-MeO-DMT у пациентов с резистентной к лечению формой такого расстройства, включая применение у пациентов с суицидальными идеями. Известно, что все эти состояния связаны с нарушенной активностью RSN, и изобретатель признал, что это делает их пригодными для лечения с

применением 5-МеО-DMT.

В другом аспекте, изобретение относится к применению терапевтически эффективных количеств 5-МеО-DMT при лечении психических расстройств, в частности клинической депрессии, трудноизлечимого депрессивного расстройства, тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, телесного дисморфического расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройства пищевого поведения и злоупотребления психоактивными веществами, при которых клинический ответ достигается быстро после введения 5-МеО-DMT.

В другом аспекте, изобретение относится к применению терапевтически эффективных количеств 5-МеО-DMT при лечении психических расстройств, в частности клинической депрессии, трудноизлечимого депрессивного расстройства, тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, телесного дисморфического расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройства пищевого поведения и злоупотребления психоактивными веществами, при которых клинический ответ сохраняется в течение продолжительных периодов времени после приема 5-МеО-DMT.

В другом аспекте, изобретение относится к новым схемам дозирования 5-МеО-DMT для применения при лечении психических расстройств, в частности клинической депрессии, трудноизлечимого депрессивного расстройства, тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, телесного дисморфического расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройства пищевого поведения и злоупотребления психоактивными веществами, где новая схема дозирования позволяет достичь максимальных результатов у большей части пациентов и с хорошей воспроизводимостью у одного и того же пациента. Эти новые схемы дозирования, помимо обеспечения высокой частоты пиковых переживаний и, как следствие, улучшения терапевтических эффектов, в то же время снижают риск передозировки, что улучшает профиль безопасности. Такие улучшенные схемы дозирования основаны на применении увеличивающихся доз 5-МеО-DMT у одного и того же пациента при последующих введениях в тот же день или непосредственно в последующие дни.

Каждый из этих аспектов и, в частности, комбинация этих аспектов изобретения решает проблемы 1) предоставления улучшенной психоактивной терапии, основанной на применении психоделиков у пациента с психическим расстройством, и 2) идентификации конкретных психических расстройств и конкретных подгрупп психических расстройств, поддающиеся лечению такой улучшенной терапией.

Тот факт, что 5-МеО-DMT обладает улучшенными терапевтическими эффектами, несмотря на короткую продолжительность острых психоделических эффектов (от 5 до 20 минут после ингаляции по сравнению с несколькими часами, например, для перорального псилоцибина и перорального LSD), удивляет, но на самом деле такая короткая продолжительность действия и отсутствие соответствующей толерантности (т.е. отсутствие ослабленных или полное отсутствие психоделических эффектов после

повторного введения) является основанием для включения новой схемы дозирования с частыми повторными введениями (например, более одного раза в день или ежедневно), которые предназначены для увеличения частоты возникновения пиковых переживаний, тем самым увеличивая терапевтический эффект. Такие повторные введения в течение короткого времени также позволяют оптимизировать внутрииндивидуальную дозу, что снижает риск передозировки, которая в противном случае может привести к соматическим побочным эффектам, таким как серотониновый синдром, негативные психические реакции, такие как воспоминания о переживании в более поздние моменты времени, или к менее значимым психоделическим переживаниям с небольшим количеством или отсутствием воспоминаний об измененном состоянии (так называемые «белые пятна»). Кроме того, начало с низкой дозы позволяет познакомить пациента с психоделическим опытом в целом и позволяет подготовиться к появлению более интенсивных симптомов при более высоких дозах, что положительно влияет на переживание при более высоких дозах. Кроме того, возможность начать лечение с низкой дозы повысит принятие пациентом терапевтического подхода и улучшит общие показатели соблюдения схемы лечения на уровне популяции пациентов.

Частые повторные введения серотонинергических психоделиков с целью увеличения скорости и адаптации воспроизводимости пиковых переживаний и улучшения терапевтического эффекта, уменьшения побочных эффектов и улучшения показателей соблюдения схемы лечения не рассматривались в известном уровне техники, и фактически они могут оказаться невозможными при испытанных в настоящее время схемах введения других психоделиков из-за позднего начала и длительной продолжительности психоделических эффектов, наблюдаемых при их текущих схемах дозирования, а также из-за быстрого развития толерантности (т. е. уменьшения или отсутствия психоделических эффектов после повторного введения), которое может длиться несколько дней. Описанные до сих пор схемы дозирования психоделических лекарственных средств, используемых в терапевтическом контексте, предполагают либо только однократное введение, либо повторные введения только через несколько дней. Следовательно, применяемые в настоящее время схемы дозирования не позволяют надежно достичь пиковых значений и не предлагают дополнительных преимуществ, описанных выше.

5-MeO-DMT является природным серотонинергическим психоделическим триптамином, который действует как агонист рецептора 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2A</sub>. 5-MeO-DMT был впервые выделен из коры *Dictyoloma incanescens*, но он также содержится в других растениях и был идентифицирован как основной активный ингредиент в яде жаб *Bufo alvarius*. Кроме того, 5-MeO-DMT синтезируют в шишковидном теле и сетчатке человека, и он был обнаружен в жидкостях человеческого тела, включая мочу, кровь и спинномозговую жидкость. 5-MeO-DMT в основном инактивируется путем деаминирования, опосредованного моноаминоксидазой А, и он O-деметируется ферментом цитохрома P450 2D6 (CYP2D6) с образованием активного метаболита,

буфотенина. Буфотенин связывается с рецептором 5-HT<sub>2A</sub> с гораздо более высокой аффинностью, чем сам 5-MeO-DMT.

5-MeO-DMT и композиции, содержащие 5-MeO-DMT, помимо других активных компонентов, до сих пор использовались только в ритуальном или развлекательном контексте ([erowid.org/chemicals/5meo\\_dmt/5meo\\_dmt\\_dose.shtml](http://erowid.org/chemicals/5meo_dmt/5meo_dmt_dose.shtml) и [erowid.org/chemicals/5meo\\_dmt/5meo\\_dmt/5meo.shtml](http://erowid.org/chemicals/5meo_dmt/5meo_dmt/5meo.shtml), по состоянию на 1 марта 2018 г.). Недавний интернет-опрос, целью которого было изучение моделей употребления, мотивации потребления, субъективных эффектов, а также потенциальных преимуществ и последствий, связанных с использованием 5-MeO-DMT и композиций, содержащих 5-MeO-DMT, помимо других активных ингредиентов, показал, что большинство респондентов с самосообщенными психическими состояниями, включая тревогу, депрессию, проблемы с употреблением психоактивных веществ и посттравматическое стрессовое расстройство, ощущали улучшение симптомов, связанных с этими расстройствами (Davis AK et al., *J Psychopharmacol.* 2018 Jul;32(7):779-792). Однако, как отмечают авторы, «это исследование является поперечным, в нем отсутствует подтвержденная оценка психиатрических симптомов и оценка предшествующего психиатрического лечения, в него включены многие потребители поливеществ, что ограничивает любые причинно-следственные выводы в отношении применения 5-MeO-DMT и улучшение симптомов и, следовательно, ассоциации с психиатрическими преимуществами остаются под наблюдением».

Применение 5-MeO-DMT вместе с ингибитором MAO приводит к усиленному и пролонгированному действию лекарственного средства, но также может привести к большей токсичности. Наиболее часто описываемыми путями введения 5-MeO-DMT в ритуальном или рекреационном контексте являются ингаляция дыма или испарений или интраназальная инсуффляция, но также описаны другие пути, такие как внутривенное, ректальное или пероральное введение, где абсорбция при последнем пути ограничивается значительным эффектом первого прохождения, вероятно, из-за быстрого действия ферментов MAO в кишечнике и печени.

#### Преимущественные эффекты изобретения

Преимущественные эффекты изобретения по сравнению с текущим стандартом лечения при соответствующих показаниях включают, но не ограничиваются: а) большую долю пациентов, испытывающих клинический ответ, б) больший средний клинический ответ, в) более раннее начало клинического ответа, г) более длительный клинический ответ, д) аналогичный или лучший клинический ответ с меньшими или другими побочными эффектами и, следовательно, улучшенным соблюдением режима терапии, и е) аналогичный или лучший клинический ответ с более удобной терапевтической схемой с меньшим количеством введений лекарственного средства и, следовательно, улучшенным соблюдением режима терапии. По сравнению с ранее изученными психоделиками, изобретение может дополнительно обеспечивать, например, г) аналогичный или лучший клинический ответ с меньшей продолжительностью острых психоактивных эффектов

после приема дозы и, следовательно, повышенное удобство и соблюдение режима терапии, h) улучшенную схему дозирования с большей склонностью и лучшей воспроизводимостью достижения пиковых психоделических переживаний, при этом избегая ненужных высоких доз и связанных с ними побочных эффектов, и, следовательно, улучшенное соблюдение режима терапии. Далее следует отметить, что благоприятные эффекты, в частности, достигаются у резистентных к лечению пациентов, как определено здесь.

#### Определения

В контексте настоящего изобретения, если не указано иное, термин «5-MeO-DMT» относится к свободному основанию 5-MeO-DMT. Предполагается, что также можно использовать фармацевтически приемлемые соли 5-MeO-DMT. Примером такой соли является гидрохлорид. Подходящее массовое количество соли для введения можно рассчитать из массового количества свободного основания, предполагая, что используются эквимольные количества.

В контексте настоящего изобретения «пациентом», подлежащим лечению, является человек, которому лицензированным специалистом поставлен диагноз клинической депрессии в соответствии с принятой медицинской практикой. Например, диагноз может, например, соответствовать Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5), опубликованной Американской ассоциацией психиатров как страдающий психическим расстройством, в частности клинической депрессией, трудноизлечимым депрессивным расстройством, тревожным расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством, телесным дисморфическим расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством, расстройством пищевого поведения или злоупотреблением психоактивными веществами. Диагноз должен быть поставлен психиатром или психологом. Недостаточно того, чтобы сам человек считал, что он страдает одним из расстройств.

В контексте настоящего изобретения «суицидальные мысли» относятся к размышлениям, обдумыванию или планированию самоубийства. Наличие суицидальных мыслей у пациента должно быть диагностировано психиатром или психологом с использованием установленных протоколов и способов диагностики суицидальности. Обычно недостаточно, чтобы сам пациент считал, что он страдает суицидальными мыслями. В некоторых ситуациях пациент, испытывающий суицидальные мысли, будет подвергаться грозящей опасности совершения самоубийства или будет считаться имеющим «намерение действовать».

В контексте настоящего изобретения, если не указано иное, термины «лечить» и «лечение» включают управление и уход за пациентом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или расстройством и включают введение соединений и способы согласно настоящему изобретению для облегчения признаков и/или симптомов или устранения заболевания, состояния или расстройства.

В контексте настоящего изобретения, если не указано иное, термин



«терапевтически эффективное количество» должен означать количество активного соединения или фармацевтического ингредиента, которое вызывает биологический или клинический ответ у человека, который ищет исследователь, врач или другой клиницист, который включает облегчение признаков и/или симптомов заболевания, состояния или расстройства, подлежащего лечению.

«Клинический ответ» включает, но не ограничивается ими, улучшения по оценочным шкалам, таким как Шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S), Шкала общей оценки тяжести заболевания пациентом (PGI-S), Шкала общего впечатления врача об улучшении состояния (CGI-I) или Шкала общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I) и дополнительно включает, но не ограничивается ими, конечные точки, такие как Шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) или 17-позиционная Шкала депрессии Гамильтона (HAM-D) для клинической депрессии и трудноизлечимого депрессивного расстройства, тревожных симптомов, например, при измерении по Опроснику тревожности Бека (BAI), Шкале тревожности Гамильтона (HAM-A) или по Шкале тревожности Спилбергера-Ханина (STAI) для тревожного расстройства, Шкала для клинической диагностики посттравматического стрессового расстройства (CAPS), для посттравматического стрессового расстройства, Обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна, модифицированная для телесного дисморфического расстройства (BDD-YBOCS), для телесного дисморфического расстройства, Обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна (Y-BOCS) для обсессивно-компульсивного расстройства, увеличение веса при нервной анорексии, частота эпизодов переедания-чистки при нервной булимии, частота эпизодов переедания при компульсивном переедании, длительность воздержания или снижение употребления психоактивных веществ по шкалам злоупотребления психоактивными веществами и суицидальности, таким как Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS) или пункт, касающийся суицидальных мыслей из MADRS для суицидальных мыслей или по Шкале общего клинического впечатления о тяжести суицидальных мыслей, уточненной (CGI-SS-R) (CGI-SS-R получена из CGI-S, и содержит оценки 0=норма, отсутствие суицидальных наклонностей; 1=суицидальные наклонности под вопросом; 2=слабые суицидальные наклонности; 3=умеренные суицидальные наклонности; 4=явные суицидальные наклонности; 5=серьезные суицидальные наклонности; 6=экстремальные суицидальные наклонности). При оценке клинического ответа в ранний момент времени после введения лекарственного средства (например, через 2 часа) на основе конечных точек, которые были разработаны для более длительного периода ответа (например, обычно 7 дней для MADRS), может применяться рациональная модификация такой конечной точки (например, изменение периода ответа по MADRS до 2 часов и перенос данных о сне, записанных на исходном уровне до введения препарата).

В контексте настоящего изобретения, если не указано иное, термин «введение» (или «применение») должен означать введение количества, которое может быть заранее

определенным количеством, активного соединения или фармацевтического ингредиента пациенту любым путем. Предпочтительно, активное соединение вводят ингаляцией, назально, буккальным введением или сублингвальным введением.

В контексте настоящего изобретения, если не указано иное, термины «доза» и «дозировка» и «дозированное количество» должны означать количество активного соединения или фармацевтического ингредиента, которое вводят пациенту при индивидуальном введении. Термин «схема дозирования» (или «схема дозирования») должен означать определенную последовательность одного или нескольких индивидуальных введений.

Используемый в настоящем документе термин «аэрозоль» означает стабильную систему, состоящую из газовой среды (фармацевтически приемлемого газа, такого как воздух) и мельчайших суспендированных твердых и/или жидких частиц.

Термин «продукт разложения» относится к соединению, полученному в результате химической модификации 5-MeO-DMT в результате химической реакции во время образования аэрозоля. Такая реакция включает, без ограничения, окисление.

Когда доля «продукта разложения» описана в контексте настоящего изобретения, это относится к количеству продуктов разложения 5-MeO-DMT, присутствующих в образце, деленному на количество 5-MeO-DMT плюс продуктов разложения 5-MeO-DMT, присутствующих в образце, умноженному на 100%, т. е.  $(\text{Сумма количеств всех продуктов разложения 5-MeO-DMT, присутствующих в образце}) / ((\text{Количество 5-MeO-DMT, присутствующих в образце}) + (\text{Сумма количеств всех продуктов разложения 5-MeO-DMT, присутствующих в образце})) \times 100\%$ .

Используемый в настоящем документе термин «примесь» относится к нежелательным соединениям, загрязняющим образец 5-MeO-DMT (или его фармацевтически приемлемой соли). Примеси могут содержаться в исходном материале до образования аэрозоля или могут быть продуктами разложения.

Термин «чистота» относится к 100% минус доля всех продуктов разложения 5-MeO-DMT и всех других присутствующих примесей, т. е.  $(100\% - (\text{Сумма количеств всех присутствующих продуктов разложения 5-MeO-DMT} + \text{Сумма количеств всех других присутствующих примесей})) / (\text{Количество присутствующего 5-MeO-DMT} + \text{Сумма количеств всех присутствующих продуктов разложения 5-MeO-DMT} + \text{Сумма количеств всех других присутствующих примесей}) \times 100\%$ .

Термин «массовый медианный аэродинамический диаметр» (MMAD) означает диаметр, при котором 50% частиц, присутствующих в аэрозоле, больше этого расчетного диаметра, и 50% меньше.

Термин «массовая плотность аэрозольных частиц» относится к массе аэрозольных частиц на единицу объема аэрозоля.

Термин «скорость образования аэрозольных частиц» относится к аэрозольной массе 5-MeO-DMT на единицу времени аэрозолизации.

Аспекты изобретения

Настоящее изобретение направлено на улучшенные способы лечения психических расстройств, в частности клинической депрессии, трудноизлечимого депрессивного расстройства, тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, телесного дисморфического расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройства пищевого поведения и злоупотребления психоактивными веществами, включающим введение пациенту, как определено в настоящем документе, терапевтически эффективного количества 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли. Лечение этих расстройств включает, но не ограничивается ими, применение 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли у пациентов, как определено в настоящем документе, с таким расстройством и суицидальными идеями. Лечение этих расстройств, в частности, включает применение 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли у пациентов, как определено в настоящем документе, с резистентной к лечению формой упомянутого расстройства. В контексте настоящего изобретения термин «резистентный к лечению» определяется для клинической депрессии и трудноизлечимого депрессивного расстройства как отсутствие адекватного улучшения после, по меньшей мере, двух адекватных курсов фармакологической терапии в текущем эпизоде депрессии, для тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, телесного дисморфического расстройства и обсессивно-компульсивного расстройства как отсутствие адекватного улучшения после, по меньшей мере, одного адекватного курса фармакологической терапии и, по меньшей мере, одного адекватного курса психотерапии, и для расстройства пищевого поведения и злоупотребления психоактивными веществами как отсутствие адекватного улучшения после, по меньшей мере, одного адекватного курса психотерапии с фармакологической терапией или без нее. Адекватность улучшения оценивается с точки зрения клинического ответа, а адекватность курса терапии оценивается с точки зрения схемы, дозы, продолжительности и соблюдения пациентом режима терапии. Адекватность оценивается и документируется психиатром или психологом с использованием определенного набора критериев, и недостаточно, чтобы сам пациент считал, что предыдущий курс терапии не был адекватным или что он не вызвал адекватного ответа. Адекватность может быть оценена ретроспективно и перспективно.

Лечение пациентов с тревожным расстройством включает, но не ограничено ими, пациентов с паническим расстройством, фобическими тревожными расстройствами, социальным тревожным расстройством и генерализованным тревожным расстройством. Лечение пациентов с расстройством пищевого поведения включает, но не ограничено ими, нервную анорексию, нервную булимию и компульсивное переедание. Лечение пациентов со злоупотреблением психоактивными веществами включает, но не ограничено ими, пациентов с расстройствами, связанными с алкоголем, расстройствами, связанными с опиоидами, расстройствами, связанными с седативными, снотворными или анксиолитическими веществами, расстройствами, связанными с кокаином, расстройствами, связанными с другими стимуляторами, и никотиновой зависимостью.

Расстройствами, которые предпочтительно лечат согласно изобретению, являются клиническая депрессия, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и нервная анорексия, включая их резистентные к лечению формы. Расстройством, которое наиболее предпочтительно лечат согласно изобретению, является клиническая депрессия, включая ее резистентную к лечению форму, и включая пациентов с клинической депрессией, имеющих суицидальные мысли.

В одном из вариантов осуществления, дозируемое количество 5-MeO-DMT, вводимое пациенту, как определено в настоящем документе, с психическим расстройством, в частности, клинической депрессией, трудноизлечимым депрессивным расстройством, тревожным расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством, телесным дисморфическим расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством, расстройством пищевого поведения и злоупотреблением психоактивными веществами, включая резистентную к лечению форму этих расстройств, и включая эти расстройства, связанные с суицидальными идеями, находится в диапазоне от примерно 1 мг до примерно 25 мг или в любом количестве в этом диапазоне, предпочтительно, от примерно 2 мг до примерно 20 мг, более предпочтительно, от примерно 4 мг до примерно 20 мг. Полезные конкретные количества составляют, например, примерно 4 мг, примерно 6 мг, примерно 8 мг, примерно 10 мг, примерно 12 мг, примерно 14 мг, примерно 16 мг, примерно 18 мг и примерно 20 мг. Пациентов также можно лечить эквивалентной дозой фармацевтически приемлемой соли 5-MeO-DMT. Необходимо отметить, что в этом описании, когда указаны диапазоны, такие как «от примерно 1 мг до примерно 25 мг», изобретатель рассматривает все дискретные значения в этом диапазоне, некоторые из которых специально упомянуты, но не все, только с целью краткости.

В предпочтительных вариантах осуществления, улучшенные способы лечения пациента, как определено в настоящем документе, с психическим расстройством, в частности клинической депрессией, трудноизлечимым депрессивным расстройством, тревожным расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством, телесным дисморфическим расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством, расстройством пищевого поведения и злоупотреблением психоактивными веществами, включая резистентную к лечению форму этих расстройств, и в том числе эти расстройства, связанные с суицидальными идеями, терапевтически эффективным количеством 5-MeO-DMT, включают возникновение клинического ответа не позднее, чем примерно через 2 часа после введения 5-MeO-DMT.

В предпочтительных вариантах осуществления, улучшенные способы лечения пациента, как определено в настоящем документе, с психическим расстройством, в частности, клинической депрессией, трудноизлечимым депрессивным расстройством, тревожным расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством, телесным дисморфическим расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством, расстройством пищевого поведения и злоупотреблением психоактивными веществами, включая резистентную к лечению форму этих расстройств, и в том числе эти

расстройств, связанные с суицидальными идеями, терапевтически эффективным количеством 5-МеО-DMT, включают устойчивость клинического ответа, включая клинический ответ, возникший не позднее, чем примерно через 2 часа после введения 5-МеО-DMT, по меньшей мере, примерно до 6 дней после последнего введения 5-МеО-DMT, предпочтительно, по меньшей мере, примерно до 14 дней после последнего введения 5-МеО-DMT, более предпочтительно, по меньшей мере, примерно до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT.

В предпочтительных вариантах осуществления, улучшенные способы лечения пациента, как определено в настоящем документе, с психическим расстройством, в частности, клинической депрессией, трудноизлечимым депрессивным расстройством, тревожным расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством, телесным дисморфическим расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством, расстройством пищевого поведения и злоупотреблением психоактивными веществами, включая резистентную к лечению форму этих расстройств, и в том числе эти расстройства, связанные с суицидальными идеями, терапевтически эффективным количеством 5-МеО-DMT, включает введение более одной дозы 5-МеО-DMT.

В предпочтительном варианте осуществления, пациенту вводят более одной дозы 5-МеО-DMT в одном или нескольких блоках лечения, где каждый блок состоит из 2-7 введений, с интервалом не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов между введениями в каждом блоке лечения и не менее примерно 6 дней между окончанием одного блока лечения и началом следующего блока лечения.

В еще более предпочтительном варианте осуществления, пациенту вводят более одной дозы 5-МеО-DMT в одном или нескольких блоках лечения, где каждый блок состоит из 1-3 введений с примерно 24-часовым интервалом между введениями в каждом блоке лечения, и не менее примерно 6 дней между окончанием одного блока лечения и началом следующего блока лечения.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления, пациенту вводят более одной дозы 5-МеО-DMT в одном или нескольких блоках лечения, где каждый блок состоит из 1-3 введений с интервалом от 2 до 4 часов между введениями в каждом блоке лечения, и не менее примерно 6 дней между окончанием одного блока лечения и началом следующего блока лечения.

В одном из вариантов осуществления, дозируемое количество 5-МеО-DMT, вводимое отдельному пациенту при каждом из введений и в каждом из блоков лечения, является постоянным для этого отдельного пациента, и его выбирают из от примерно 1 мг до примерно 25 мг, предпочтительно, от примерно 2 мг до примерно 20 мг, более предпочтительно, от примерно 4 мг до примерно 20 мг. Полезные конкретные количества составляют, например, примерно 4 мг, примерно 6 мг, примерно 8 мг, примерно 10 мг, примерно 12 мг, примерно 14 мг, примерно 16 мг, примерно 18 мг и примерно 20 мг.

В предпочтительном варианте осуществления, дозируемое количество 5-МеО-DMT, вводимую отдельному пациенту, выбирают из от примерно 2 мг до примерно 8 мг

для первого введения в каждом блоке лечения, и затем увеличивают с каждым последующим введением в каждом блоке лечения до введения либо 20 мг, либо всех введений в рамках этого блока лечения, что наступит раньше.

В еще более предпочтительном варианте осуществления, дозируемое количество 5-МеО-DMT, вводимое отдельному пациенту, выбирают из от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения в каждом блоке лечения, а затем увеличивают с каждым последующим введением в рамках каждого блока лечения, до тех пор, пока не наступит одно из: достижения 20 мг, или осуществления всех введений в рамках этого блока лечения, или испытания пациентом пиковых психоделических переживаний, или решения наблюдающего врача о том, что дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно на основании наблюдаемых побочных эффектов.

Для вариантов осуществления, где дозируемое количество увеличивается для последующих введений, дозируемое количество для следующего введения определяют путем добавления от примерно 2 мг до примерно 10 мг, предпочтительно, от примерно 4 мг до примерно 8 мг, наиболее предпочтительно, примерно 6 мг, к дозируемому количеству при предыдущем введении. Например, если дозируемое количество при первом введении составляло 6 мг, и увеличение дозируемого количества составляло 6 мг, если не был достигнут один из вышеупомянутых критериев прекращения, то дозируемое количество при втором введении будет составлять 12 мг. Предпочтительно, дозируемое количество для третьего введения будет составлять 18 мг.

В предпочтительном варианте осуществления, дозируемое количество 5-МеО-DMT, вводимое отдельному пациенту в каждом блоке лечения, выбирают из от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, и затем увеличивают, если только у пациента уже не наблюдается пик психоделических переживаний в рамках этого блока лечения, или наблюдающий врач не решит, что дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно на основании наблюдаемых побочных эффектов, до дозировки, выбранной из от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения и от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения. Полезные конкретные количества для первого, второго и третьего введения составляют, например, примерно 6 мг, примерно 12 мг и примерно 18 мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления, дозируемое количество 5-МеО-DMT, вводимое отдельному пациенту, выбирают из от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения первого блока лечения, и затем увеличивают с каждым последующим введением в течение этого первого блока лечения, пока не будет достигнута одно из: достижения 20 мг, или осуществления всех введений в рамках этого блока лечения, или испытания пациентом пиковых психоделических переживаний, или решения наблюдающего врача о том, что дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно на основании наблюдаемых побочных эффектов, где такая наивысшая дозировка в этом первом блоке лечения используется в качестве дозировки для всех последующих блоков лечения и введений в этих последующих блоках лечения. Например, если наивысшая доза в первом блоке лечения составляет 18 мг, потому что пациент испытал пик

психоделического переживания при этой дозе, то доза для всех последующих блоков лечения и введений в этих последующих блоках лечения будет 18 мг.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления, дозируемое количество 5-MeO-DMT, вводимое отдельному пациенту, выбирают из от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения первого блока лечения, и затем увеличивают, если только у пациента уже не наблюдается пик психоделических переживаний в рамках этого блока лечения, или наблюдающий врач не решит, что дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно на основании наблюдаемых побочных эффектов, до дозировки, выбранной из от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения первого блока лечения, и от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения первого блока лечения, где такая наивысшая дозировка в этом первом блоке лечения используется в качестве дозировки для всех последующих блоков лечения и введений в этих последующих блоках лечения. Полезные конкретные количества для первого, второго и третьего введения в первом блоке лечения составляют, например, примерно 6 мг, примерно 12 мг и примерно 18 мг.

Понятно, что фармацевтически приемлемая соль 5-MeO-DMT также может использоваться во всех вышеупомянутых схемах дозирования, и что подходящие массовые количества соли для введения могут быть рассчитаны из установленных массовых количеств свободного основания, предполагая, что используются эквимольные количества.

Согласно изобретению, 5-MeO-DMT предпочтительно не вводят вместе с ингибитором MAO.

Возникновение «пикового психоделического переживания» у пациента можно определить по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) состоящего из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) (как описано в Barrett FS, *J Psychopharmacol.* 2015;29(11):1182-90; шкала оценки показана в примере 4).

Возникновение «пикового психоделического переживания» у пациента также можно определить по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC) (как описано в Roseman L et al., *Front Pharmacol.* 2018; 8:974).

Возникновение «пикового психоделического переживания» у пациента также может быть определено по достижению оценки, по меньшей мере, 75 по Общей оценке Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ), которая усредняет ответы, оцениваемые пациентом от 0 до 100 для следующих трех вопросов: 1. Насколько интенсивным было переживание; 2. До какой степени Вы потеряли контроль; 3. Насколько сильным (т.е. глубоким и значительным) было это переживание?

Терапевтически эффективное количество 5-MeO-DMT вводят ингаляцией, назальным введением, буккальным введением или сублингвальным введением. Введение

этими путями может обеспечить быстрое начало действия. Наиболее предпочтительным способом введения является ингаляция. Предпочтительно, ингаляция терапевтически эффективного количества 5-МеО-DMT возникает за один вдох.

Для назального введения, 5-МеО-DMT может использоваться в виде чистого вещества или в форме состава для назального введения, примеры которого известны в данной области техники. Для назального введения, 5-МеО-DMT может использоваться в виде фармацевтически приемлемой соли или в форме состава фармацевтически приемлемой соли. Примеры подходящих устройств известны в данной области техники.

Для буккального или сублингвального введения используют 5-МеО-DMT как таковой или в форме составов, например таблеток, пленок, спреев, кремов, примеры которых известны в данной области техники. Буккальное введение или сублингвальное введение также может основываться на фармацевтически приемлемой соли 5-МеО-DMT как таковой или в форме составов, например таблеток, пленок, спреев, кремов, как обычно известно в данной области техники.

В частности, введение осуществляют вдыханием аэрозоля. Такой аэрозоль содержит (а) фармацевтически приемлемый газ; (b) аэрозольные частицы 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-МеО-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, где аэрозоль имеет массовую плотность аэрозольных частиц от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л, предпочтительно, от примерно 1,3 мг/л до примерно 10 мг/л, в частности, от примерно 2 мг/л до примерно 9 мг/л. Фармацевтически приемлемым газом, предпочтительно, является воздух.

Частицы аэрозоля предпочтительно, содержат менее 1% масс. примесей, в частности, менее 0,5% масс. примесей. Кроме того, они предпочтительно, содержат менее 0,5% масс. продуктов разложения 5-МеО-DMT, в частности, менее 0,2% масс. продуктов разложения 5-МеО-DMT, возникающих в результате химической модификации 5-МеО-DMT в результате химической реакции во время образование аэрозоля.

В другом предпочтительном аспекте, аэрозоль по существу состоит из (а) воздуха; (b) аэрозольных частиц 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

Частицы аэрозоля, предпочтительно, содержат 5-МеО-DMT в форме свободного основания.

Аэрозоль, предпочтительно, характеризуется средним массовым аэродинамическим диаметром менее 3 микронов и более 0,1 микрона, в частности, средним массовым аэродинамическим диаметром менее 2 микронов и более 0,1 микрона.

Аэрозоль может быть образован путем а) воздействия тепловой энергии на тонкий слой 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, сконфигурированного на твердой подложке, и б) пропускания воздуха над тонким слоем 5-МеО-DMT с получением аэрозольных частиц. Тонкий слой может иметь толщину менее примерно 10 мкм, в частности, менее примерно 7,5 мкм. Он может иметь толщину в диапазоне от примерно 0,1 мкм до примерно 10 мкм, в частности, в диапазоне от примерно 0,3 мкм до примерно 7,5 мкм.



Тонкий слой 5-MeO-DMT, сконфигурированный на твердой подложке, может подвергаться воздействию тепловой энергии через воздух, пропускаемый над тонким слоем. Альтернативно, тонкий слой 5-MeO-DMT, сконфигурированный на твердой подложке, может подвергаться воздействию тепловой энергии через твердую подложку.

Воздух, пропускаемый над тонким слоем, может иметь температуру в диапазоне от примерно 180°C до примерно 260°C. Воздух, пропускаемый над тонким слоем, может, в частности, иметь температуру примерно 210°C и проходить над тонким слоем со скоростью примерно 12 л/мин в течение примерно 15 секунд.

Частицы аэрозоля могут содержаться в объеме, равном или меньшем, чем примерно 3 литра, в частности, в объеме от примерно 2 до примерно 3 литров. Аэрозоль предназначен, в частности, для применения в терапии. Предпочтительно, его доставляют пациенту путем однократной ингаляции.

Настоящее изобретение имеет целью представление 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли в форме, подходящей для ингаляции в медицинском контексте. В частности, изобретение представляет 5-MeO-DMT и его фармацевтически приемлемые соли в форме аэрозолей. Эти аэрозоли имеют подходящую массовую плотность аэрозольных частиц, так что терапевтически эффективная доза аэрозоля может быть введена пациенту посредством однократной ингаляции.

Аэрозоли, используемые в настоящем изобретении, могут быть образованы с использованием тепловой энергии. При использовании тепловой энергии для образования аэрозоля соединения очень трудно предсказать, какие условия подходят для безопасной, эффективной и предсказуемой аэрозолизации, в частности, если аэрозоль предназначен для системной доставки этого соединения пациенту через легкие. Соответствующие переменные в этом контексте включают а) дозу соединения, б) морфологическое состояние, в котором это соединение становится доступным для аэрозолизации (например, в кристаллической форме или в форме тонкого слоя), с) количество тепловой энергии, которое воздействует на соединение (определяется температурой и продолжительностью воздействия), и d) объем воздуха, введенный для создания аэрозоля (определяемый скоростью потока и продолжительностью потока воздуха).

Настоящее изобретение имеет целью представление композиций и способов безопасной, эффективной и предсказуемой системной доставки 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли пациенту путем ингаляции. «Безопасная» означает, что частицы аэрозоля должны содержать только очень небольшое количество примесей и продуктов разложения 5-MeO-DMT, «эффективная» означает, что доза распыляется доопределенной степени и, предпочтительно, почти полностью или полностью, что аэрозоль имеет желаемые физические свойства для доставки 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли системно через легкие, главным образом за счет абсорбции в легочных альвеолах, и что аэрозоль может вдыхаться пациентом за одну ингаляцию (т.е. один глубокий вдох), а «предсказуемая» означает, что не должно быть практически никаких или никаких изменений в количестве продуктов разложения,

степени аэрозолизации и физических свойствах аэрозоля.

Подходящий аэрозоль может быть получен путем а) представления терапевтически эффективных количеств 5-МеО-DMT в виде тонкого слоя на твердой подложке, б) воздействия на тонкий слой 5-МеО-DMT повышенных контролируемых температур в течение короткого периода времени и с) представления контролируемого количества воздуха для образования аэрозоля.

Композиция для доставки терапевтически эффективного количества 5-МеО-DMT может содержать аэрозоль, где аэрозоль получают а) воздействием тепловой энергии на тонкий слой 5-МеО-DMT, сконфигурированный на твердой подложке, и б) пропусканием воздуха над тонким слоем 5-МеО-DMT; при этом указанный аэрозоль имеет одну или несколько из следующих характеристик: 1) он содержит частицы аэрозоля, которые характеризуются средним массовым аэродинамическим диаметром менее 3 микрон, 2) он содержит частицы аэрозоля, которые характеризуются содержанием примесей менее 1% масс. и менее 0,5% продуктов распада 5-МеО-DMT; 3) он может быть доставлен пациенту путем однократной ингаляции.

Образование аэрозольных частиц, характеризующихся средним массовым аэродинамическим диаметром менее 3 микрон, с менее 1% масс. примесей и менее 0,5% масс. продуктов разложения лекарственного средства 5-МеО-DMT, в объеме аэрозоля, который может быть доставлен пациенту через однократную ингаляцию, достигается путем определения а) дозируемого количества 5-МеО-DMT, содержащегося в тонком слое 5-МеО-DMT, б) толщины тонкого слоя 5-МеО-DMT, с) тепловой энергии, которой подвергается тонкий слой 5-МеО-DMT (определяется температурой и продолжительностью воздействия), и d) общего количества воздуха, который пропускают над тонким слоем 5-МеО-DMT (определяется скоростью потока воздуха и продолжительностью потока воздуха).

Предпочтительно, тонкий слой 5-МеО-DMT подвергают воздействию тепловой энергии через воздух, пропускаемый над тонким слоем, и в этом случае этот воздух нагрет. Нагретый воздух, пропускаемый над тонким слоем, может иметь температуру в диапазоне от примерно 180°C до примерно 260°C. Воздух, пропускаемый над тонким слоем, может, в частности, иметь температуру примерно 210°C.

Альтернативно, тонкий слой 5-МеО-DMT подвергают воздействию тепловой энергии через твердую подложку, и в этом случае воздух, пропускаемый над тонким слоем, не нагревают, а твердую подложку нагревают. Нагретая твердая подложка может иметь температуру в диапазоне от примерно 180°C до примерно 420°C.

Предпочтительно, 5-МеО-DMT, используемый для образования тонкого слоя на твердой подложке, имеет высокую степень чистоты, с чистотой, по меньшей мере, 99%, предпочтительно, по меньшей мере, 99,5%.

Предпочтительно, дозируемое количество 5-МеО-DMT, содержащегося в тонком слое 5-МеО-DMT, сконфигурированного на твердой подложке, составляет от примерно 1 мг до примерно 25 мг, предпочтительно, от примерно 2 мг до примерно 20 мг, более

предпочтительно, от примерно 4 мг до примерно 20 мг. Полезные конкретные количества составляют, например, примерно 4 мг, примерно 6 мг, примерно 8 мг, примерно 10 мг, примерно 12 мг, примерно 14 мг, примерно 16 мг, примерно 18 мг и примерно 20 мг. Предпочтительные конкретные количества составляют, например, примерно 6 мг, примерно 12 мг и примерно 18 мг.

Твердые подложки, на которых представлен 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль, могут иметь различные формы. Примеры таких форм включают, без ограничения, цилиндры диаметром менее 1,0 мм, коробки толщиной менее 1,0 мм и практически любую форму, пронизанную небольшими (например, размером менее 1,0 мм) порами. Предпочтительно, твердые подложки обеспечивают большое отношение поверхности к объему (например, более 100 на метр) и большое отношение поверхности к массе (например, более 1 см<sup>2</sup> на грамм).

Твердая подложка одной формы также может быть преобразована в другую форму с другими свойствами. Например, плоский лист толщиной 0,25 мм имеет отношение поверхности к объему приблизительно 8000 на метр. Скатывание листа в полый цилиндр диаметром 1 см дает подложку, которая сохраняет высокое отношение поверхности к массе исходного листа, но имеет более низкое отношение поверхности к объему (примерно 400 на метр).

Для изготовления твердых подложек используют множество различных материалов. Классы таких материалов включают, без ограничения, металлы, неорганические материалы, углеродные материалы и полимеры. Ниже приведены примеры классов материалов: алюминий, серебро, золото, нержавеющая сталь, медь и вольфрам; двуокись кремния, стекло, кремний и окись алюминия; графит, пористые углероды, углеродная пряжа и углеродный войлок; политетрафторэтилен и полиэтиленгликоль. Также используют комбинации материалов и варианты материалов с покрытием.

Если алюминий используют в качестве твердой подложки, подходящим материалом является алюминиевая фольга. Примеры материалов на основе диоксида кремния, оксида алюминия и кремния включают аморфный диоксид кремния S-5631 (Sigma, St. Louis, Mo.), BCR171 (оксид алюминия с определенной площадью поверхности более 2 м<sup>2</sup>/г от Aldrich, St. Louis, Mo.) и кремниевую пластину, используемую в полупроводниковой промышленности. Углеродные нити и войлоки доступны от American Kynol, Inc., New York, N.Y.

Предпочтительно, толщина тонкого слоя 5-МеО-DMT, сконфигурированного на твердой подложке, составляет менее примерно 10 мкм, в частности, менее примерно 7,5 мкм. Он может иметь толщину в диапазоне от примерно 0,1 мкм до примерно 10 мкм, в частности в диапазоне от 0,3 мкм до 7,5 мкм.

Предпочтительно, общее количество воздуха, пропускаемого над тонким слоем 5-МеО-DMT, определяется скоростью потока от примерно 6 литров в минуту до примерно 40 литров в минуту, предпочтительно, от примерно 8 литров в минуту до примерно 16

литров в минуту, и продолжительность потока воздуха выбирают так, чтобы общий объем аэрозоля не превышал примерно 3 л, предпочтительно, от примерно 2 л до 3 л. Например, при скорости потока воздуха примерно 6 литров в минуту продолжительность потока воздуха должна быть менее примерно 30 секунд. Полезная удельная скорость и продолжительность потока воздуха составляет примерно 12 литров в минуту и примерно 15 секунд, что дает объем аэрозоля примерно 3 литра. Другая полезная удельная скорость и продолжительность потока воздуха составляет 10 литров в минуту и примерно 15 секунд, что дает объем аэрозоля примерно 2,5 литра. Другая полезная удельная скорость и продолжительность потока воздуха составляет 8 литров в минуту и примерно 15 секунд, что дает объем аэрозоля примерно 2 литра. Другая полезная удельная скорость и продолжительность потока воздуха составляет 10 литров в минуту и примерно 12 секунд, что дает объем аэрозоля примерно 2 литра.

Скорость образования аэрозоля превышает 0,1 мг/сек.

Аэрозоль имеет массовую плотность аэрозольных частиц от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л, предпочтительно, от примерно 1,3 мг/л до примерно 10 мг/л, в частности, от примерно 2 мг/л до примерно 9 мг/л.

Аэрозольные частицы 5-MeO-DMT характеризуются средним массовым аэродинамическим диаметром менее 3 микронов и более 0,1 микрона, предпочтительно, менее 2,5 микронов и более 0,1 микрона, наиболее предпочтительно, менее 2 микронов и более 0,1 микрона.

Аэрозольные частицы 5-MeO-DMT характеризуются содержанием примесей менее 1% масс., предпочтительно, менее 0,5% масс. примесей. Аэрозольные частицы 5-MeO-DMT характеризуются содержанием продуктов разложения 5-MeO-DMT менее 0,5% масс., предпочтительно, менее 0,2% масс. продуктов разложения 5-MeO-DMT.

Композиция для доставки терапевтически эффективного количества 5-MeO-DMT может содержать аэрозоль, где аэрозоль получают а) обработкой дозированного количества 12 мг 5-MeO-DMT, сконфигурированного в виде тонкого слоя толщиной менее 5 микрон на твердой подложке, до температуры 210°C путем пропускания нагретого воздуха над тонким слоем в течение 15 секунд; при этом указанный аэрозоль имеет одну или несколько из следующих характеристик: 1) он содержит аэрозольные частицы, которые характеризуются средним массовым аэродинамическим диаметром менее 3 микрон, 2) он содержит аэрозольные частицы, которые характеризуются содержанием примесей менее 1% и менее чем 0,5% масс. продуктов распада 5-MeO-DMT, 3) он может быть доставлен пациенту путем однократной ингаляции.

Специалист в данной области техники, зная характеристики аэрозоля и условия аэрозолизации, определенные в настоящем изобретении, может определить подходящие устройства или системы испарения, которые дают требуемые характеристики аэрозоля. Примеры таких подходящих устройств или систем для испарения включают, например, систему испарения Volcano Medic Vaporization System с соответствующими дозирующими капсулами с капельной подушечкой (Storz & Bickel, Germany; как описано, например, в EP

0 933 093 B1 и EP 1 884 254 B1 и Registered Community Design 003387299-0001) и устройство Staccato (Alexza Pharmaceuticals, Mountain View, USA; как описано, например, в US 7,458,374 B2, US 9,370,629 B2 и US 9,687,487 B2).

Образующийся аэрозоль может сбыть собран в баллон и ингалироваться пациенту из баллона.

Пациенту также может получать психотерапевтические вмешательства.

В конкретном варианте осуществления, заболеванием, подлежащим лечению, является клиническая депрессия. В этом же конкретном варианте осуществления, пациент может страдать резистентной к лечению формой клинической депрессии. В этом же конкретном варианте осуществления, пациент может также страдать от суицидальных мыслей с намерением действовать, и его можно рассматривать как подверженного грозящей опасности суицида. В этом же конкретном варианте осуществления, доза 5-MeO-DMT, вводимая пациенту, как определено в настоящем документе, с клинической депрессией, составляет в диапазоне от примерно 4 мг до примерно 20 мг и вводится путем ингаляции. Полезные конкретные количества 5-MeO-DMT в этом конкретном варианте осуществления составляют, например, примерно 4 мг, примерно 6 мг, примерно 8 мг, примерно 10 мг, примерно 12 мг, примерно 14 мг, примерно 16 мг, примерно 18 мг и примерно 20 мг. Пациентов также можно лечить эквимолярной дозой фармацевтически приемлемой соли 5-MeO-DMT.

В конкретном варианте осуществления, заболеванием, подлежащим лечению, является клиническая депрессия. В этом же конкретном варианте осуществления, пациент может страдать резистентной к лечению формой клинической депрессии. В этом же конкретном варианте осуществления, пациент может также страдать от суицидальных мыслей с намерением действовать, и его можно рассматривать как подверженного грозящей опасности суицида. В этом же конкретном варианте осуществления, доза 5-MeO-DMT, вводимая пациенту, как определено в настоящем документе, с клинической депрессией, составляет в диапазоне от примерно 4 мг до примерно 20 мг и вводится путем ингаляции. Полезные конкретные количества 5-MeO-DMT в этом конкретном варианте осуществления составляют, например, примерно 4 мг, примерно 6 мг, примерно 8 мг, примерно 10 мг, примерно 12 мг, примерно 14 мг, примерно 16 мг, примерно 18 мг и примерно 20 мг. В этом же конкретном варианте осуществления, клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, на 50% улучшением оценок MADRS или HAM-D, по сравнению с соответствующими оценками до введения 5-MeO-DMT, или клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, как оценка «значительно улучшился» по шкалам CGI-I или PGI-I, наблюдается не позднее, чем примерно через 2 часа после введения 5-MeO-DMT.

В конкретном варианте осуществления, заболеванием, подлежащим лечению, является клиническая депрессия. В этом же конкретном варианте осуществления, пациент может страдать резистентной к лечению формой клинической депрессии. В этом же конкретном варианте осуществления, пациент может также страдать от суицидальных

мыслей с намерением действовать, и его можно рассматривать как подверженного грозящей опасности суицида. В этом же конкретном варианте осуществления, доза 5-МеО-DMT, вводимая пациенту, как определено в настоящем документе, с клинической депрессией, находится в диапазоне от примерно 4 мг до примерно 20 мг и вводится путем ингаляции. Полезные конкретные количества 5-МеО-DMT в этом конкретном варианте осуществления составляют, например, примерно 4 мг, примерно 6 мг, примерно 8 мг, примерно 10 мг, примерно 12 мг, примерно 14 мг, примерно 16 мг, примерно 18 мг и примерно 20 мг. В этом же конкретном варианте осуществления, ремиссия депрессивных симптомов, по оценке по шкале MADRS, равной или менее 10, или оценке по шкале HAM-D, равной или менее 7, возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после введения 5-МеО-DMT.

В конкретном варианте осуществления заболеванием, подлежащим лечению, является клиническая депрессия. В этом же конкретном варианте осуществления, пациент может страдать резистентной к лечению формой клинической депрессии. В этом же конкретном варианте осуществления, пациент может также страдать от суицидальных мыслей с намерением действовать, и его можно рассматривать как подверженного грозящей опасности суицида. В этом же конкретном варианте осуществления, доза 5-МеО-DMT, вводимая пациенту, как определено в настоящем документе, с клинической депрессией, находится в диапазоне от примерно 4 мг до примерно 20 мг и вводится путем ингаляции. Полезные конкретные количества 5-МеО-DMT в этом конкретном варианте осуществления составляют, например, примерно 4 мг, примерно 6 мг, примерно 8 мг, примерно 10 мг, примерно 12 мг, примерно 14 мг, примерно 16 мг, примерно 18 мг и примерно 20 мг. В этом же конкретном варианте осуществления, клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, на 50% улучшением оценок MADRS или HAM-D, по сравнению с соответствующими оценками до введения 5-МеО-DMT, или клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, как оценка «значительно улучшился» по шкалам CGI-I или PGI-I, включая клинический ответ, который произошел не позднее, чем примерно через 2 часа после введения 5-МеО-DMT, сохраняется, по меньшей мере, примерно через 6 дней после последнего введения 5-МеО-DMT, предпочтительно, по меньшей мере, примерно до 14 дней после последнего введения 5-МеО-DMT, более предпочтительно, по меньшей мере, примерно до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT.

В конкретном варианте осуществления, заболеванием, подлежащим лечению, является клиническая депрессия. В этом же конкретном варианте осуществления, дозируемое количество 5-МеО-DMT, вводимое отдельному пациенту, выбирается из от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения первого блока лечения, а затем увеличивается, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания в рамках этого блока лечения, или наблюдающий врач не решил, что дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно на основании наблюдаемых побочных эффектов, до дозировки, выбранной из от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго

введения первого блока лечения, и от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения первого блока лечения, причем наивысшую дозу в этом первом лечебном блоке используют в качестве дозировки для всех последующих блоков лечения и введений в этих последующих блоках лечения. Полезные конкретные количества для первого, второго и третьего введения в первом блоке лечения составляют, например, примерно 6 мг, примерно 12 мг и примерно 18 мг. В этом же конкретном варианте осуществления, интервал между введениями в рамках первого блока лечения составляет примерно 3 часа. В этом же конкретном варианте осуществления, 5-МеО-DMT вводят путем ингаляции. В этом же конкретном варианте осуществления, возникновение пикового психоделического переживания идентифицируется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) состоящего из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) (как описано у Barrett FS, *J Psychopharmacol.* 2015;29(11):1182-90), или по достижению Общей оценки по Опроснику пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

В другом конкретном варианте осуществления, заболеванием, подлежащим лечению, является клиническая депрессия. В этом же конкретном варианте осуществления, дозируемое количество 5-МеО-DMT, вводимое отдельному пациенту в каждом блоке лечения, выбирают из от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, а затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания в рамках этого блока лечения или наблюдающий врач не решил, что дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно на основании наблюдаемых побочных эффектов, до дозировки, выбранной из от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения и от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения. Полезные конкретные количества для первого, второго и третьего введения в первом блоке лечения составляют, например, примерно 6 мг, примерно 12 мг и примерно 18 мг. В этом же конкретном варианте осуществления, интервал между введениями в каждом лечебном блоке составляет примерно 3 часа, а интервал между окончанием одного блока лечения и началом следующего блока лечения составляет примерно 6 дней. В этом же конкретном варианте осуществления, 5-МеО-DMT вводят путем ингаляции. В этом же конкретном варианте осуществления, возникновение пикового психоделического переживания идентифицируется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) состоящего из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) (как описано в Barrett FS, *J Psychopharmacol.* 2015;29(11):1182-90), или по достижению Общей оценки по Опроснику пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

В конкретном варианте осуществления заболеванием, подлежащим лечению, является резистентная к лечению клиническая депрессия. В этом же конкретном варианте осуществления, пациент может страдать от суицидальных мыслей с намерением

действовать, и он может считаться подверженным грозящей опасности суицида. В этом же конкретном варианте осуществления, дозируемое количество 5-МеО-DMT, вводимое отдельному пациенту, выбирают из от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения первого блока лечения, а затем увеличивают если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания в рамках этого блока лечения, или наблюдающий врач не решил, что дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно на основании наблюдаемых побочных эффектов, до дозировки, выбранной из от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения первого блока лечения, и от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения первого блока лечения, причем наивысшую дозу в этом первом блоке лечения используют в качестве дозировки для всех последующих блоков лечения и введений в этих последующих блоках лечения. Полезные конкретные количества для первого, второго и третьего введения в первом блоке лечения составляют, например, примерно 6 мг, примерно 12 мг и примерно 18 мг. В этом же конкретном варианте осуществления, интервал между введениями в рамках первого блока лечения составляет примерно 3 часа. В этом же конкретном варианте осуществления, 5-МеО-DMT вводят путем ингаляции. В этом же конкретном варианте осуществления, возникновение пикового психоделического переживания идентифицируется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) состоящего из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) (как описано у Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90), или по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

В другом конкретном варианте осуществления, заболеванием, подлежащим лечению, является устойчивая к лечению клиническая депрессия. В этом же конкретном варианте осуществления, дозируемое количество 5-МеО-DMT, вводимое отдельному пациенту в каждом блоке лечения, выбирают из от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, а затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания в рамках этого блока лечения или наблюдающий врач не решил, что дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно на основании наблюдаемых побочных эффектов, до дозировки, выбранной из от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения и от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения. Полезные конкретные количества для первого, второго и третьего введения в первом блоке лечения составляют, например, примерно 6 мг, примерно 12 мг и примерно 18 мг. В этом же конкретном варианте осуществления, интервал между введениями в каждом блоке лечения составляет примерно 3 часа, а интервал между окончанием одного блока лечения и началом следующего блока лечения составляет примерно 6 дней. В этом же конкретном варианте осуществления, 5-МеО-DMT вводят путем ингаляции. В этом же конкретном варианте осуществления, возникновение пикового психоделического переживания идентифицируется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально



возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) состоящего из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) (как описано у Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90), или по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

### **Варианты осуществления**

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения перечислены ниже.

Следует принимать во внимание, что настоящее изобретение охватывает, кроме прочего, все способы лечения, которые определены заменой слов «5-метокси-N, N-диметилтриптамин (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении пациента» на «способ лечения пациента введением 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли» в вариантах осуществления и формуле изобретения, изложенных в настоящем документе.

Подчеркивается, что в вариантах осуществления и формуле изобретения описывается, что клинический ответ: а) возникает не позднее указанного момента времени, б) сохраняется, по меньшей мере, до указанного момента времени, или с) присутствует в указанный момент времени «после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли», включают, в зависимости от других вариантов осуществления и пунктов формулы изобретения, таких как варианты осуществления и пункты формулы изобретения, где а) «последнее введение» фактически является первым введением 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, и б) «последнее введение» фактически является введением 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, когда пациент испытал пиковые психоделические переживания, которое может быть первым введением 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, но также может быть более поздним введением 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли в более высокой дозе, чем первое введение 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

### **Варианты, относящиеся к лечению клинической депрессии**

1. 5-Метокси-N, N-диметилтриптамин (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении пациента, которому лицензированный специалист поставил диагноз клинической депрессии в соответствии с принятой медицинской практикой.

2. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 1, где расстройство диагностируется в соответствии с Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5), опубликованным Американской ассоциацией психиатров.

3. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1 или 2, где пациент страдает умеренной или тяжелой клинической депрессией, на что указывает оценка 20 или более по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) или оценка 17 или более по шкале оценки

депрессии Гамильтона (HAM-D) из 17 пунктов.

4. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 3, где пациент страдает тяжелой клинической депрессией, на что указывает оценка по шкале MADRS, равная 35 или более, или оценка по шкале HAM-D, равная 25 или более.

5. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-4, где у пациента диагностирована резистентная к лечению форма клинической депрессии.

6. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-5, где пациент страдает, кроме того, суицидальными идеями.

7. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 6, где пациент страдает суицидальными идеями с намерением действовать.

8. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-7, где пациент находится в грозящей опасности самоубийства.

9. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-8, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в дозе или по схеме дозирования, которые вызывают у пациента пик психоделических переживаний.

10. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где вводимая доза составляет от примерно 4 мг до примерно 20 мг 5-MeO-DMT, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоларные количества фармацевтически приемлемой соли.

11. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где дозировка составляет примерно 6 мг; или примерно 12 мг; или примерно 18 мг, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоларные количества фармацевтически приемлемой соли.

12. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-10, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят от нуля до шести последующих введений; при этом при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний.

13. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-12, где 5-MeO-DMT вводят в дозировке от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоларные количества фармацевтически приемлемой соли.

14. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 13, где первая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 6 мг, вторая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 12 мг, и третья дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 18 мг; или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

15. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 12-14, где интервал между двумя введениями составляет не менее 1 часа и не более 24 часов, например, примерно от 2 до 4 часов.

16. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 9-15, где возникновение пикового психоделического переживания идентифицируется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки в каждой из четырех подшкал (мистическая, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC) или определяется путем достижения Общей оценки по Опроснику пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

17. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 16, в котором возникновение пикового психоделического переживания идентифицируется по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

18. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят ингаляцией.

19. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 18, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме аэрозоля, содержащего (а) фармацевтически приемлемый газ; (б) аэрозольные частицы 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, где аэрозоль имеет массовую плотность аэрозольных частиц от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л.

20. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 19, где аэрозоль получают а) обработкой тепловой энергией тонкого слоя 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, сконфигурированной на твердой подложке и б) пропусканием воздуха над тонким слоем с образованием аэрозольных частиц.

21. 5-MeO-DMT для применения по вариантам осуществления 18-20, где 5-MeO-DMT используют в форме свободного основания.

22. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 18-21, где дозированное количество 5-MeO-DMT или его

фармацевтически приемлемой соли для введения пациенту вводят ингаляцией с одним вдохом.

23. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-22, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, оценкой «значительно улучшился» по Шкале общего впечатления врача об улучшении состояния (CGI-I), или оценкой по Шкале общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I), возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

24. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-23, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, оценкой «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

25. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-24, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

26. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-25, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

27. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-26, где клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 50% улучшению оценок MADRS или HAM-D, по сравнению с соответствующими оценками до лечения, возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

28. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-27, где ремиссия депрессивных симптомов, оцениваемая по оценке MADRS, равной или меньше 10, или по оценке HAM-D, равной или меньше 7, возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

29. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-28, где клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 50% улучшению оценок MADRS или HAM-D, по сравнению с соответствующими оценками до лечения, сохраняется по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

30. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-29, где имеется клинический ответ, оцениваемый по, по

меньшей мере, 75% улучшению оценок MADRS или HAM-D по сравнению с соответствующими оценками до лечения, на 7 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

31. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-30, где у пациента наблюдается ремиссия депрессивных симптомов, оцениваемая по оценке MADRS, равной или меньше 10, или по оценке HAM-D, равной до или меньше 7, на 7 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

32. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-31, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 50% улучшению оценок MADRS или HAM-D, по сравнению с соответствующими оценками до лечения, сохраняется, по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

33. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-32, где имеется клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 75% улучшению оценок MADRS или HAM-D по сравнению с соответствующими оценками до лечения, на 14 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

34. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-33, где у пациента наблюдается ремиссия депрессивных симптомов, оцениваемая по оценке MADRS, равной или меньше 10, или по оценке HAM-D, равной до или меньше 7, на 14 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

35. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-34, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 50% улучшению оценок MADRS или HAM-D, по сравнению с соответствующими оценками до лечения, сохраняется по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

36. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения, по вариантам осуществления 1-35, где имеется клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 75% улучшению оценок MADRS или HAM-D по сравнению с соответствующими оценками до лечения, на 28 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

37. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-36, где у пациента наблюдается ремиссия депрессивных симптомов, оцениваемая по оценке MADRS, равной или меньше 10, или по оценке HAM-D, равной или меньше 7, на 28 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

38. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую

соль вводят в одном или нескольких блоках лечения.

39. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 38, где последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

40. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения, по вариантам осуществления 38-39, где первый блок лечения включает введение 5-MeO-DMT или его соли, как определено по вариантам осуществления 9-22.

41. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-40, где первый блок лечения включает от 1 до 7 введений дозировки, при которой у пациента наблюдались пиковые переживания, с интервалом не менее примерно 1 часа и не более 24 часов между введениями.

42. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-41, где каждый блок лечения включает от 1 до 7 введений с интервалом не менее чем примерно 1 час и не более чем примерно 24 часа между введениями в каждом блоке лечения.

43. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения, по вариантам осуществления 38 или 42, где второй и любой последующий блок лечения включает одно или несколько введений наивысшей дозировки 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой во время первого блока лечения.

44. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или нескольких блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; где возникновение пикового психоделического переживания идентифицируется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC); при этом интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

45. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по

вариантам осуществления 1-37, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или нескольких блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-МеО-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-МеО-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; при этом возникновение пикового психоделического переживания идентифицирует по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75; где интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

#### **Варианты, относящиеся к лечению трудноизлечимого депрессивного расстройства**

1. 5-Метокси-N, N-диметилтриптамин (5-МеО-DMT) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении пациента, которому лицензированный специалист поставил диагноз трудноизлечимого депрессивного расстройства в соответствии с принятой медицинской практикой.

2. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 1, где расстройство диагностируется в соответствии с Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5), опубликованным Американской ассоциацией психиатров.

3. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1 или 2, где пациент страдает умеренной или тяжелой депрессией, на что указывает оценка 20 или более по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) или 17 или более по 17-балльной оценке по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D).

4. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 3, где пациент страдает тяжелой депрессией, на что указывает оценка 35 или более по шкале MADRS, или оценка 25 или более по шкале HAM-D.

5. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-4, где у пациента диагностирована резистентная к лечению форма трудноизлечимого депрессивного расстройства.

6. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-5, где пациент страдает, кроме того, суицидальными идеями.

7. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 6, где пациент страдает суицидальными идеями с намерением

действовать.

8. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-7, где пациент находится в грозящей опасности самоубийства.

9. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-8, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в дозе или по схеме дозирования, которые вызывают у пациента пик психоделических переживаний.

10. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где вводят дозировку от примерно 4 мг до примерно 20 мг 5-MeO-DMT, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

11. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где вводят дозировку примерно 6 мг; или примерно 12 мг; или примерно 18 мг, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

12. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-10, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят от нуля до шести последующих введений; при этом при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний.

13. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-12, где 5-MeO-DMT вводят в дозировке от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, а затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

14. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 13, где первая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 6 мг, вторая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 12 мг, и третья дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 18 мг; или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

15. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 12-14, где интервал между двумя введениями составляет не менее 1 часа и не более 24 часов, например, примерно от 2 до 4 часов.

16. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 9-15, где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки в каждой из четырех подшкал (мистическая, позитивное настроение, выход за



пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC) или определяют по достижению Общей оценки по Опроснику пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

17. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 16, в котором возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки по Опроснику пикового психоделического переживания (PPEQ) не менее 75.

18. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят ингаляцией.

19. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 18, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме аэрозоля, содержащего (а) фармацевтически приемлемый газ; (б) аэрозольные частицы 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-МеО-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, где аэрозоль имеет массовую плотность аэрозольных частиц от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л.

20. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 19, где аэрозоль получают а) обработкой тепловой энергией тонкого слоя 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, сконфигурированной на твердой подложке и б) пропусканием воздуха над тонким слоем с образованием аэрозольных частиц.

21. 5-МеО-DMT для применения по вариантам осуществления 18-20, где 5-МеО-DMT используют в форме свободного основания.

22. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 18-21, где дозированное количество 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли для введения пациенту вводят ингаляцией с одним вдохом.

23. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-22, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по Шкале общего впечатления врача об улучшении состояния (CGI-I) или по Шкале общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I) возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

24. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения, по вариантам осуществления 1-23, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его

фармацевтически приемлемой соли.

25. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-24, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

26. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения, по вариантам осуществления 1-25, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

27. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-26, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 50% улучшению оценок MADRS или HAM-D, по сравнению с соответствующими оценками до лечения, возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

28. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-27, где ремиссия депрессивных симптомов, оцениваемая по оценке MADRS, равной или меньше 10, или по оценке HAM-D, равной или меньше 7, возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

29. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-28, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 50% улучшению оценок MADRS или HAM-D, по сравнению с соответствующими оценками до лечения, сохраняется, по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

30. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-29, где имеется клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 75% улучшению оценок MADRS или HAM-D по сравнению с соответствующими оценками до лечения, на 7 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

31. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения, по вариантам осуществления 1-30, где у пациента наблюдается ремиссия депрессивных симптомов, оцениваемая по оценке MADRS, равной или меньше 10, или по оценке HAM-D, равной до или меньше 7, на 7 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

32. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-31, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 50% улучшению оценок MADRS или HAM-D, по сравнению с соответствующими оценками до лечения, сохраняется, по меньшей мере, до 14 дней после последнего

введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

33. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения, по вариантам осуществления 1-32, где имеется клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 75% улучшению оценок MADRS или HAM-D по сравнению с соответствующими оценками до лечения, на 14 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

34. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения, по вариантам осуществления 1-33, где у пациента наблюдается ремиссия депрессивных симптомов, оцениваемая по оценке MADRS, равной или меньше 10, или по оценке HAM-D, равной до или меньше 7, на 14 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

35. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-34, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 50% улучшению оценок MADRS или HAM-D, по сравнению с соответствующими оценками до лечения, сохраняется, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

36. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-35, где имеется клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 75% улучшению оценок MADRS или HAM-D по сравнению с соответствующими оценками до лечения, на 28 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

37. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-36, где у пациента наблюдается ремиссия депрессивных симптомов, оцениваемая по оценке MADRS, равной или меньше 10, или по оценке HAM-D, равной или меньше 7, на 28 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

38. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в одном или нескольких блоках лечения.

39. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 38, где последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

40. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-39, где первый блок лечения включает введение 5-MeO-DMT или его соли, как определено по вариантам осуществления 9-22.

41. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-40, где первый блок лечения включает от 1 до 7 введений дозы, при которой у пациента наблюдают пиковые переживания, с интервалом не менее примерно 1 часа и не более 24 часов между введениями.

42. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по

вариантам осуществления 38-41, где каждый блок лечения включает от 1 до 7 введений с интервалом не менее чем примерно 1 час и не более чем примерно 24 часа между введениями в каждом блоке лечения.

43. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38 или 42, где второй и любой последующий блок лечения включает одно или несколько введений наивысшей дозировки 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой во время первого блока лечения.

44. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или нескольких блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытал пиковые психоделические переживания; где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC); при этом интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

45. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или нескольких блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытал пиковые психоделические переживания; при этом возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75; где интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически

приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

### **Варианты, относящиеся к лечению тревожного расстройства**

1. 5-Метокси-N, N-диметилтриптамин (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении пациента, которому лицензированный специалист поставил диагноз тревожного расстройства в соответствии с принятой медицинской практикой.

2. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 1, где расстройство диагностируется в соответствии с Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5), опубликованным Американской ассоциацией психиатров.

3. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1 или 2, где пациент страдает умеренным или тяжелым тревожным расстройством, как показано оценкой по шкале тревоги Бека (BAI), равной 19 или больше, или оценкой по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A) 15 или больше.

4. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 3, где пациент страдает тяжелым тревожным расстройством по оценке BAI, равной 30 или больше, или оценке HAM-A, равной 24 или больше.

5. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-4, где у пациента диагностирована резистентная к лечению форма тревожного расстройства.

6. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-5, где пациент страдает, кроме того, суицидальными идеями.

7. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 6, где пациент страдает суицидальными идеями с намерением действовать.

8. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-7, где пациент находится в грозящей опасности самоубийства.

9. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-8, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в дозе или по схеме дозирования, который вызывает у пациента пик психоделических переживаний.

10. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где вводят дозировку от примерно 4 мг до примерно 20 мг 5-MeO-DMT, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

11. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где дозировка составляет примерно 6 мг; или примерно 12 мг; или примерно 18 мг, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

12. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-10, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят от нуля до шести последующих введений; при этом при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний.

13. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-12, где 5-MeO-DMT вводят в дозировке от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, а затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимольные количества фармацевтически приемлемой соли.

14. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 13, где первая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 6 мг, вторая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 12 мг, и третья дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 18 мг; или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимольные количества фармацевтически приемлемой соли.

15. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 12-14, где интервал между двумя введениями составляет не менее 1 часа и не более 24 часов, например, примерно от 2 до 4 часов.

16. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 9-15, где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки в каждой из четырех подшкал (мистическая, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC), или определяют по достижению Общей оценки по Опроснику пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

17. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 16, в котором возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

18. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят ингаляцией.

19. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по

варианту осуществления 18, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме аэрозоля, содержащего (а) фармацевтически приемлемый газ; (б) аэрозольные частицы 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-МеО-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, где аэрозоль имеет массовую плотность аэрозольных частиц от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л.

20. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 19, где аэрозоль получают а) обработкой тепловой энергией тонкого слоя 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, сконфигурированной на твердой подложке и б) пропусканием воздуха над тонким слоем с образованием аэрозольных частиц.

21. 5-МеО-DMT для применения, по вариантам осуществления 18-20, где 5-МеО-DMT используют в форме свободного основания.

22. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 18-21, где дозированное количество 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли для введения пациенту вводят ингаляцией с одним вдохом.

23. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-22, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по Шкале общего впечатления врача об улучшении состояния (CGI-I) или по Шкале общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I) возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

24. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-23, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

25. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения, по вариантам осуществления 1-24, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

26. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения, по вариантам осуществления 1-25, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

27. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-26, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 50% улучшению оценок ВАИ или НАМ-А, по сравнению с соответствующими

оценками до лечения, возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

28. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-27, где ремиссия симптомов тревоги, оцениваемая по оценке ВАИ, равной или меньше 9, или по оценке НАМ-А, равной или меньше 7, возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

29. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-28, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 50% улучшению оценок ВАИ или НАМ-А, по сравнению с соответствующими оценками до лечения, сохраняется, по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

30. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения, по вариантам осуществления 1-29, где имеется клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 75% улучшению оценок ВАИ или НАМ-А по сравнению с соответствующими оценками до лечения, на 7 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

31. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-30, где у пациента наблюдается ремиссия тревожных симптомов, оцениваемая по оценке ВАИ, равной или меньше 9, или по оценке НАМ-А, равной или меньше 7, на 7 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

32. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-31, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 50% улучшению оценок ВАИ или НАМ-А, по сравнению с соответствующими оценками до лечения, сохраняется по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

33. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-32, где имеется клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 75% улучшению оценок ВАИ или НАМ-А по сравнению с соответствующими оценками до лечения, на 14 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

34. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-33, где у пациента наблюдается ремиссия тревожных симптомов, оцениваемая по оценке ВАИ, равной или меньше 9, или по оценке НАМ-А, равной или меньше 7, на 14 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

35. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-34, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 50% улучшению оценок ВАИ или НАМ-А, по сравнению с соответствующими



оценками до лечения, сохраняется, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

36. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-35, где имеется клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 75% улучшению оценок ВАИ или НАМ-А по сравнению с соответствующими оценками до лечения, на 28 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

37. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-36, где у пациента наблюдается ремиссия тревожных симптомов, оцениваемая по оценке ВАИ, равной или меньше 9, или по оценке НАМ-А, равной или меньше 7, на 28 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

38. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в одном или нескольких блоках лечения.

39. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 38, где последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

40. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-39, где первый блок лечения включает введение 5-МеО-DMT или его соли, как определено по вариантам осуществления 9-22.

41. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения, по вариантам осуществления 38-40, где первый блок лечения включает от 1 до 7 введений дозировки, при которой у пациента наблюдают пиковые переживания, с интервалом не менее примерно 1 часа и не более 24 часов между введениями.

42. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения, по вариантам осуществления 38-41, где каждый блок лечения включает от 1 до 7 введений с интервалом не менее чем примерно 1 час и не более чем примерно 24 часа между введениями в каждом блоке лечения.

43. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38 или 42, где второй и любой последующий блок лечения включает одно или несколько введений наивысшей дозировки 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой во время первого блока лечения.

44. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или нескольких блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-МеО-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-МеО-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых

психоделических переживаний; где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC); при этом интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

45. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-МеО-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-МеО-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; при этом возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75; где интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

### **Варианты, относящиеся к лечению посттравматического стрессового расстройства**

1. 5-Метокси-N, N-диметилтриптамин (5-МеО-DMT) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении пациента, которому лицензированным специалистом поставлен диагноз посттравматического стрессового расстройства в соответствии с принятой медицинской практикой.

2. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 1, где расстройство диагностируется в соответствии с Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5), опубликованным Американской ассоциацией психиатров.

3. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по

вариантам осуществления 1 или 2, где пациент страдает умеренным, тяжелым или крайней степени посттравматическим стрессовым расстройством, на что указывает общая оценка 23 или больше по 20 пунктам степени тяжести Шкалы для клинической диагностики посттравматического стрессового расстройства для DSM-5 (CAPS-5).

4. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 3, где пациент страдает тяжелым или крайней степени посттравматическим стрессовым расстройством, на что указывает общий балл 35 или больше по 20 пунктам степени тяжести CAPS-5.

5. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-4, где у пациента диагностирована резистентная к лечению форма посттравматического стрессового расстройства.

6. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-5, где пациент страдает, кроме того, суицидальными идеями.

7. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 6, где пациент страдает суицидальными идеями с намерением действовать.

8. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-7, где пациент находится в грозящей опасности самоубийства.

9. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-8, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в дозе или по схеме дозирования, которые вызывают у пациента пик психоделических переживаний.

10. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где вводят дозировку от примерно 4 мг до примерно 20 мг 5-MeO-DMT, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоларные количества фармацевтически приемлемой соли.

11. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где дозировка составляет примерно 6 мг; или примерно 12 мг; или примерно 18 мг, или при этом вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоларные количества фармацевтически приемлемой соли.

12. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-10, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят от нуля до шести последующих введений; при этом при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний.

13. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-12, где 5-MeO-DMT вводят в дозировке от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не

испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения, или где вместо 5-МеО-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

14. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 13, где первая дозировка 5-МеО-DMT составляет примерно 6 мг, вторая дозировка 5-МеО-DMT составляет примерно 12 мг, и третья дозировка 5-МеО-DMT составляет примерно 18 мг; или где вместо 5-МеО-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

15. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 12-14, где интервал между двумя введениями составляет не менее 1 часа и не более 24 часов, например примерно от 2 до 4 часов.

16. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 9-15, где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки в каждой из четырех подшкал (мистическая, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC) или определяют по достижению Общей оценки по Опроснику пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

17. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 16, в котором возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

18. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят ингаляцией.

19. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 18, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме аэрозоля, содержащего (а) фармацевтически приемлемый газ; (b) аэрозольные частицы 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-МеО-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, где аэрозоль имеет массовую плотность аэрозольных частиц от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л.

20. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 19, где аэрозоль получают а) обработкой тепловой энергией тонкого слоя 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, сконфигурированной на твердой подложке и b) пропусканием воздуха над тонким слоем с образованием аэрозольных частиц.

21. 5-МеО-DMT для применения по вариантам осуществления 18-20, где 5-МеО-

DMT используют в форме свободного основания.

22. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 18-21, где дозированное количество 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли для введения пациенту вводят ингаляцией с одним вдохом.

23. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-22, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по Шкале общего впечатления врача об улучшении состояния (CGI-I) или по Шкале общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I) возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

24. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-23, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

25. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-24, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

26. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-25, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

27. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-26, где клинический ответ, оцениваемый как, по меньшей мере, 30% улучшение общей оценки по 20 пунктам степени тяжести CAPS-5 по сравнению с оценкой до лечения, возникает не позднее, чем примерно через 7 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

28. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-27, где ремиссия симптомов посттравматического стрессового расстройства, оцениваемая по оценке, равной или меньше 10 в общей оценке по 20 пунктам степени тяжести CAPS-5, возникает не позднее, чем примерно через 7 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

29. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-28, где клинический ответ, оцениваемый как, по меньшей мере, 30% улучшение общей оценки по 20 пунктам степени тяжести CAPS-5 по сравнению с оценкой до лечения, сохраняется, по меньшей мере, до 14 дней после

последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

30. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-29, где имеется клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 50% улучшению общей оценки по 20 пунктам степени тяжести CAPS-5 по сравнению с оценкой до лечения, на 7 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

31. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-30, где у пациента наблюдается ремиссия симптомов посттравматического стрессового расстройства, оцениваемая по оценке, равной или меньше 10 из общей оценки по 20 пунктам степени тяжести CAPS-5, на 7 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

32. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-31, где клинический ответ, оцениваемый как улучшение, по меньшей мере, 30% общей оценки по 20 пунктам степени тяжести CAPS-5 по сравнению с оценкой до лечения, сохраняется, по меньшей мере, до 21 дня после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

33. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-32, где имеется клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 50% улучшению общей оценки по 20 пунктам степени тяжести CAPS-5 по сравнению с оценкой до лечения, на 14 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

34. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-33, где у пациента наблюдается ремиссия симптомов посттравматического стрессового расстройства, оцениваемая по оценке, равной или меньше 10 из общей оценки по 20 пунктам степени тяжести CAPS-5, на 14 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

35. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-34, где клинический ответ, оцениваемый как улучшение, по меньшей мере, 30% общей оценки по 20 пунктам степени тяжести CAPS-5 по сравнению с оценкой до лечения, сохраняется, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

36. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-35, где имеется клинический ответ, оцениваемый по не менее чем 50% улучшению общей оценки по 20 пунктам степени тяжести CAPS-5, по сравнению с оценкой до лечения, на 28 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

37. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-36, где у пациента наблюдается ремиссия симптомов посттравматического стрессового расстройства, оцениваемая по оценке, равной или меньше 10 по общей оценке по 20 пунктам степени тяжести CAPS-5, на 28 день после

последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

38. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в одном или нескольких блоках лечения.

39. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 38, где последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

40. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-39, где первый блок лечения включает введение 5-MeO-DMT или его соли, как определено по вариантам осуществления 9-22.

41. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-40, где первый блок лечения включает от 1 до 7 введений дозы, при которой у пациента наблюдают пиковые переживания, с интервалом не менее примерно 1 часа и не более 24 часов между введениями.

42. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-41, где каждый блок лечения включает от 1 до 7 введений с интервалом не менее чем примерно 1 час и не более чем примерно 24 часа между введениями в каждом блоке лечения.

43. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38 или 42, где второй и любой последующий блок лечения включает одно или несколько введений наивысшей дозировки 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой во время первого блока лечения.

44. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; в котором возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC); при этом интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий

блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

45. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; при этом возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75; где интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

#### **Варианты осуществления, относящиеся к лечению телесного дисморфического расстройства**

1. 5-Метокси-N, N-диметилтриптамин (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении пациента, которому лицензированный специалист поставил диагноз телесного дисморфического расстройства в соответствии с принятой медицинской практикой.

2. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 1, где расстройство диагностируется в соответствии с Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5), опубликованным Американской ассоциацией психиатров.

3. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1 или 2, где пациент страдает умеренным или тяжелым телесным дисморфическим расстройством, на что указывает оценка 31 или больше по шкале обсессивно-компульсивных расстройств Йеля-Брауна, модифицированной для телесного дисморфического расстройства (BDD-YBOCS).

4. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 3, где пациент страдает тяжелым дисморфическим расстройством организма, на что указывает оценка 41 или больше по BDD-YBOCS.

5. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-4, где у пациента диагностирована резистентная к лечению форма дисморфического расстройства организма.

6. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по



вариантам осуществления 1-5, где пациент страдает, кроме того, суицидальными идеями.

7. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 6, где пациент страдает суицидальными идеями с намерением действовать.

8. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-7, где пациент находится в грозящей опасности самоубийства.

9. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-8, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в дозе или по схеме дозирования, которые вызывают у пациента пик психоделических переживаний.

10. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где вводят дозировку от примерно 4 мг до примерно 20 мг 5-MeO-DMT, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

11. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где дозировка составляет примерно 6 мг; или примерно 12 мг; или примерно 18 мг, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

12. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-10, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят от нуля до шести последующих введений; при этом при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний.

13. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-12, где 5-MeO-DMT вводят в дозировке от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

14. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 13, где первая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 6 мг, вторая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 12 мг, и третья дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 18 мг; или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

15. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 12-14, где интервал между двумя введениями составляет не менее 1 часа и не более 24 часов, например примерно от 2 до 4 часов.

16. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по

вариантам осуществления 9-15, где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки в каждой из четырех подшкал (мистическая, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC) или определяют по достижению Общей оценки по Опроснику пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

17. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 16, в котором возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

18. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят ингаляцией.

19. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 18, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме аэрозоля, содержащего (а) фармацевтически приемлемый газ; (b) аэрозольные частицы 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, где аэрозоль имеет массовую плотность аэрозольных частиц от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л.

20. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 19, где аэрозоль получают а) обработкой тепловой энергией тонкого слоя 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, сконфигурированной на твердой подложке и b) пропусканием воздуха над тонким слоем с образованием аэрозольных частиц.

21. 5-MeO-DMT для применения по вариантам осуществления 18-20, где 5-MeO-DMT используют в форме свободного основания.

22. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 18-21, где дозированное количество 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли для введения пациенту вводят ингаляцией с одним вдохом.

23. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-22, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по Шкале общего впечатления врача об улучшении состояния (CGI-I) или по Шкале общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I), возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

24. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по

вариантам осуществления 1-23, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

25. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-24, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или баллу PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

26. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-25, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

27. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-26, где клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 30% улучшению BDD-YBOCS по сравнению с оценкой до лечения, возникает не позднее, чем примерно через 7 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

28. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-27, где ремиссия симптомов дисморфического расстройства организма, оцениваемая по оценке BDD-YBOCS, равной или меньше 16, наступает не позднее, чем примерно через 7 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

29. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-28, где клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 30% улучшению BDD-YBOCS по сравнению с оценкой до лечения, сохраняется, по меньшей мере, через 14 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

30. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-29, где имеется клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 50% улучшению BDD-YBOCS по сравнению с оценкой до лечения, на 7-й день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

31. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-30, где у пациента наблюдается ремиссия симптомов дисморфического расстройства организма, оцениваемая по оценке BDD-YBOCS, равной или меньше 16, на 7-й день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

32. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-31, где клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере,

мере, 30% улучшению BDD-YBOCS по сравнению с оценкой до лечения, сохраняется, по меньшей мере, через 21 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

33. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-32, где имеется клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 50% улучшению BDD-YBOCS по сравнению с оценкой до лечения, на 14 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

34. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-33, где у пациента наблюдается ремиссия симптомов дисморфического расстройства организма, оцениваемая по оценке BDD-YBOCS, равной или меньше 16, на 14 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

35. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-34, где клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 30% улучшению BDD-YBOCS по сравнению с оценкой до лечения, сохраняется, по меньшей мере, через 28 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

36. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-35, где имеется клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 50% улучшению BDD-YBOCS по сравнению с оценкой до лечения, на 28 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

37. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-36, где у пациента наблюдается ремиссия симптомов дисморфического расстройства организма, по оценке BDD-YBOCS, равной или меньше 16, на 28 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

38. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в одном или нескольких блоках лечения.

39. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 38, где последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

40. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-39, где первый блок лечения включает введение 5-MeO-DMT или его соли, как определено по вариантам осуществления 9-22.

41. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-40, где первый блок лечения включает от 1 до 7 введений дозы, при которой у пациента наблюдают пиковые переживания, с интервалом не менее примерно 1 часа и не более 24 часов между введениями.

42. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по

вариантам осуществления 38-41, где каждый блок лечения включает от 1 до 7 введений с интервалом не менее чем примерно 1 час и не более чем примерно 24 часа между введениями в каждом блоке лечения. .

43. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38 или 42, где второй и любой последующий блок лечения включает одно или несколько введений наивысшей дозировки 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой во время первого блока лечения.

44. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC); при этом интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

45. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; при этом возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75; где интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически

приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

#### **Варианты, относящиеся к лечению обсессивно-компульсивного расстройства**

1. 5-Метокси-N, N-диметилтриптамин (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении пациента, которому лицензированным специалистом поставлен диагноз обсессивно-компульсивного расстройства в соответствии с принятой медицинской практикой.

2. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 1, где расстройство диагностируется в соответствии с Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5), опубликованным Американской ассоциацией психиатров.

3. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1 или 2, где пациент страдает умеренным или тяжелым обсессивно-компульсивным расстройством, на что указывает оценка 26 или больше по шкале обсессивно-компульсивных расстройств Йеля-Брауна (Y-BOCS).

4. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 3, где пациент страдает тяжелым обсессивно-компульсивным расстройством, на что указывает общая оценка 35 или больше по шкале Y-BOCS.

5. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-4, где у пациента диагностирована резистентная к лечению форма обсессивно-компульсивного расстройства.

6. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-5, где пациент страдает, кроме того, суицидальными идеями.

7. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 6, где пациент страдает суицидальными идеями с намерением действовать.

8. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-7, где пациент находится в грозящей опасности самоубийства.

9. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-8, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в дозе или по схеме дозирования, которые вызывают у пациента пик психоделических переживаний.

10. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где вводят дозировку от примерно 4 мг до примерно 20 мг 5-MeO-DMT, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимолярные количества фармацевтически приемлемой соли.

11. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где дозировка составляет примерно 6 мг; или примерно 12 мг; или примерно 18 мг, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимолярные количества фармацевтически приемлемой соли.

12. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-10, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят от нуля до шести последующих введений; при этом при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний.

13. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-12, где 5-MeO-DMT вводят в дозировке от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

14. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 13, где первая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 6 мг, вторая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 12 мг, и третья дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 18 мг; или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

15. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 12-14, где интервал между двумя введениями составляет не менее 1 часа и не более 24 часов, например примерно от 2 до 4 часов.

16. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 9-15, где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки в каждой из четырех подшкал (мистическая, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC) или определяют по достижению Общей оценки по Опроснику пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

17. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 16, в котором возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

18. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят ингаляцией.

19. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по

варианту осуществления 18, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме аэрозоля, содержащего (а) фармацевтически приемлемый газ; (б) аэрозольные частицы 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-МеО-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, где аэрозоль имеет массовую плотность аэрозольных частиц от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л.

20. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 19, где аэрозоль получают а) обработкой тепловой энергией тонкого слоя 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, сконфигурированной на твердой подложке и б) пропусканием воздуха над тонким слоем с образованием аэрозольных частиц.

21. 5-МеО-DMT для применения по вариантам осуществления 18-20, где 5-МеО-DMT используют в форме свободного основания.

22. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 18-21, где дозированное количество 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли для введения пациенту вводят ингаляцией с одним вдохом.

23. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-22, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по Шкале общего впечатления врача об улучшении состояния (CGI-I) или по Шкале общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I), возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

24. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-23, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

25. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-24, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

26. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-25, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

27. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-26, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, 35% улучшению YBOCS по сравнению с оценкой до лечения, возникает не позднее,



чем примерно через 7 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

28. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-27, где ремиссия симптомов обсессивно-компульсивного расстройства, оцениваемая по оценке YBOCS, равной или меньше 12, наступает не позднее чем примерно через 7 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

29. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-28, где клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 35% улучшению по шкале YBOCS по сравнению с оценкой до лечения, сохраняется по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

30. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-29, где имеется клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 50% улучшению YBOCS по сравнению с оценкой до лечения, на 7 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

31. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-30, где у пациента наблюдается ремиссия симптомов обсессивно-компульсивного расстройства, оцениваемая по оценке YBOCS, равной или меньше 12, на 7 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

32. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-31, где клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 35% улучшению по шкале YBOCS по сравнению с оценкой до лечения, сохраняется по меньшей мере, до 21 дня после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

33. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-32, где имеется клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 50% улучшению YBOCS по сравнению с оценкой до лечения, на 14-й день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

34. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-33, где у пациента наблюдается ремиссия симптомов обсессивно-компульсивного расстройства, оцениваемая по оценке YBOCS, равной или меньше 12, на 14 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

35. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-34, где клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 35% улучшению по шкале YBOCS по сравнению с оценкой до лечения, сохраняется по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

36. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-35, где имеется клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 50% улучшению YBOCS по сравнению с оценкой до лечения, на 28 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

37. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-36, где у пациента наблюдается ремиссия симптомов обсессивно-компульсивного расстройства, оцениваемая по оценке YBOCS, равной или меньше 12, на 28 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

38. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в одном или нескольких блоках лечения.

39. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 38, где последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

40. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-39, где первый блок лечения включает введение 5-MeO-DMT или его соли, как определено по вариантам осуществления 9-22.

41. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-40, где первый блок лечения включает от 1 до 7 введений дозы, при которой у пациента наблюдают пиковое переживание, с интервалом не менее примерно 1 часа и не более 24 часов между введениями.

42. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-41, где каждый блок лечения включает от 1 до 7 введений с интервалом не менее чем примерно 1 час и не более чем примерно 24 часа между введениями в каждом блоке лечения.

43. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38 или 42, где второй и любой последующий блок лечения включает одно или несколько введений наивысшей дозировки 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой во время первого блока лечения.

44. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; в котором возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за

пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC); при этом интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

45. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; при этом возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75; где интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

#### **Варианты осуществления, относящиеся к лечению нервной анорексии**

1. 5-Метокси-N, N-диметилтриптамин (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении пациента, которому лицензированным специалистом поставлен диагноз нервной анорексии в соответствии с принятой медицинской практикой.

2. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 1, где расстройство диагностируется в соответствии с Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5), опубликованным Американской ассоциацией психиатров.

3. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1 или 2, где пациент страдает нервной анорексией средней, тяжелой или крайней степени, на что указывает индекс массы тела менее  $17 \text{ кг/м}^2$ .

4. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 3, где пациент страдает тяжелой или крайней нервной

анорексией, на что указывает индекс массы тела менее  $16 \text{ кг/м}^2$ .

5. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-4, где у пациента диагностирована резистентная к лечению форма нервной анорексии.

6. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-5, где пациент страдает, кроме того, суицидальными идеями.

7. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 6, где пациент страдает суицидальными идеями с намерением действовать.

8. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-7, где пациент находится в грозящей опасности самоубийства.

9. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-8, где 5-МеО-DMT или его соль вводят в дозе или по схеме дозирования, которые вызывают у пациента пик психоделических переживаний.

10. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где вводят дозировку от примерно 4 мг до примерно 20 мг 5-МеО-DMT, или где вместо 5-МеО-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

11. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где дозировка составляет примерно 6 мг; или примерно 12 мг; или примерно 18 мг, или где вместо 5-МеО-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

12. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-10, где 5-МеО-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-МеО-DMT или его соль вводят от нуля до шести последующих введений; при этом при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний.

13. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-12, где 5-МеО-DMT вводят в дозировке от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, и затем увеличивают, если только пациент уже испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения, или где вместо 5-МеО-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

14. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 13, где первая дозировка 5-МеО-DMT составляет примерно 6 мг, вторая дозировка 5-МеО-DMT составляет примерно 12 мг, и третья дозировка 5-МеО-DMT составляет примерно 18 мг; или где вместо 5-МеО-DMT вводят эквимоллярные

количества фармацевтически приемлемой соли.

15. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 12-14, где интервал между двумя введениями составляет не менее 1 часа и не более 24 часов, например примерно от 2 до 4 часов.

16. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 9-15, где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки в каждой из четырех подшкал (мистическая, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC) или определяется по достижению Общей оценки по Опроснику пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

17. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 16, в котором возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

18. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят ингаляцией.

19. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 18, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме аэрозоля, содержащего (а) фармацевтически приемлемый газ; (б) аэрозольные частицы 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, где аэрозоль имеет массовую плотность аэрозольных частиц от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л.

20. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 19, где аэрозоль получают а) обработкой тепловой энергией тонкого слоя 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, сконфигурированной на твердой подложке и б) пропусканием воздуха над тонким слоем с образованием аэрозольных частиц.

21. 5-MeO-DMT для применения по вариантам осуществления 18-20, где 5-MeO-DMT используют в форме свободного основания.

22. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 18-21, где дозированное количество 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли для введения пациенту вводят ингаляцией с одним вдохом.

23. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-22, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере,

по оценке «значительно улучшился» по Шкале общего впечатления врача об улучшении состояния (CGI-I) или по Шкале общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I) возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

24. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-23, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

25. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-24, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

26. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-25, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

27. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-26, где клинический ответ, оцениваемый по увеличению индекса массы тела по меньшей мере, на  $1 \text{ кг/м}^2$ , по сравнению с индексом массы тела до введения 5-МеО-DMT, возникает не позднее, чем примерно через 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

28. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-27, где ремиссия нервной анорексии, оцениваемая по индексу массы тела, составляющему не менее  $18,5 \text{ кг/м}^2$ , наступает не позднее, чем примерно через 56 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

29. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-28, где клинический ответ, оцениваемый по увеличению индекса массы тела по меньшей мере, на  $1 \text{ кг/м}^2$ , по сравнению с индексом массы тела до введения 5-МеО-DMT, сохраняется, по меньшей мере, до 56 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

30. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-29, где имеется клинический ответ, оцениваемый по увеличению индекса массы тела, по меньшей мере, на  $1 \text{ кг/м}^2$  по сравнению с индексом массы тела до введения 5-МеО-DMT, на 28 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

31. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по

вариантам осуществления 1-30, где у пациента наблюдается ремиссия нервной анорексии, оцениваемая по индексу массы тела, составляющему не менее  $18,5 \text{ кг/м}^2$ , на 56 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

32. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-31, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в одном или нескольких блоках лечения.

33. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 32, где последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

34. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 32-33, где первый блок лечения включает введение 5-MeO-DMT или его соли, как определено по вариантам осуществления 9-22.

35. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 32-34, где первый блок лечения включает от 1 до 7 введений дозировки, при которой у пациента наблюдают пиковое переживание, с интервалом не менее примерно 1 часа и не более 24 часов между введениями.

36. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 32-35, где каждый блок лечения включает от 1 до 7 введений с интервалом не менее чем примерно 1 час и не более чем примерно 24 часа между введениями в каждом блоке лечения.

37. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 32 или 36, где второй и любой последующий блок лечения включает одно или несколько введений наивысшей дозировки 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой во время первого блока лечения.

38. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-31, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; в котором возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможного балла измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC); при этом интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения

включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

39. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-31, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; при этом возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75; при этом интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

#### **Варианты, относящиеся к лечению нервной булимии**

1. 5-Метокси-N, N-диметилтриптамин (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении пациента, которому лицензированный специалист поставил диагноз нервной булимии в соответствии с принятой медицинской практикой.

2. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 1, где расстройство диагностируется в соответствии с Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5), опубликованным Американской ассоциацией психиатров.

3. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1 или 2, где пациент страдает нервной булимией средней или тяжелой степени, на что указывают 4 или более эпизодов переедания в неделю.

4. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 3, где пациент страдает тяжелой нервной булимией, на что указывают 8 или более эпизодов переедания в неделю.

5. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-4, где у пациента диагностирована резистентная к лечению форма нервной булимии.

6. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-5, где пациент страдает, кроме того, суицидальными идеями.



7. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 6, где пациент страдает суицидальными идеями с намерением действовать.

8. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-7, где пациент находится в грозящей опасности самоубийства.

9. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-8, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в дозе или по схеме дозирования, которые вызывают у пациента пик психоделических переживаний.

10. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где вводят дозировку от примерно 4 мг до примерно 20 мг 5-MeO-DMT, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

11. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где вводят дозировку примерно 6 мг; или примерно 12 мг; или примерно 18 мг, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

12. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-10, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят от нуля до шести последующих введений; при этом при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний.

13. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-12, где 5-MeO-DMT вводят в дозировке от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

14. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 13, где первая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 6 мг, вторая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 12 мг, и третья дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 18 мг; или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

15. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 12-14, где интервал между двумя введениями составляет не менее 1 часа и не более 24 часов, например примерно от 2 до 4 часов.

16. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 9-15, где возникновение пикового психоделического

переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки в каждой из четырех подшкал (мистическая, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC), или определяют по достижению общей оценки по опроснику пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

17. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 16, в котором возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

18. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят ингаляцией.

19. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 18, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме аэрозоля, содержащего (а) фармацевтически приемлемый газ; (б) аэрозольные частицы 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, где аэрозоль имеет массовую плотность аэрозольных частиц от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л.

20. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 19, где аэрозоль получают а) обработкой тепловой энергией тонкого слоя 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, сконфигурированной на твердой подложке и б) пропусканием воздуха над тонким слоем с образованием аэрозольных частиц.

21. 5-MeO-DMT для применения по вариантам осуществления 18-20, где 5-MeO-DMT используют в форме свободного основания.

22. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 18-21, где дозированное количество 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли для введения пациенту вводят ингаляцией с одним вдохом.

23. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-22, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по Шкале общего впечатления врача об улучшении состояния (CGI-I) или по Шкале общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I) возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

24. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-23, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере,

по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

25. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-24, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

26. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-25, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

27. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-26, где клинический ответ, оцениваемый по уменьшению количества эпизодов переедания-чистки в неделю по меньшей мере, на 50% по сравнению с количеством эпизодов переедания-чистки в неделю до введения 5-MeO-DMT, возникает не позднее, чем примерно через 7 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

28. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-27, где ремиссия симптомов нервной булимии, оцениваемая по 0 эпизодов переедания в неделю, наступает не позднее, чем примерно через 14 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

29. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-28, где клинический ответ, оцениваемый по уменьшению количества эпизодов переедания-чистки в неделю по меньшей мере, на 50% по сравнению с количеством эпизодов переедания-чистки в неделю перед введением 5-MeO-DMT, продолжается, по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

30. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-29, где имеется клинический ответ, оцениваемый по уменьшению числа эпизодов переедания в неделю по меньшей мере, на 75% по сравнению с числом эпизодов переедания-чистки в неделю до введения 5-MeO-DMT, на 7 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

31. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-30, где у пациента наблюдается ремиссия симптомов нервной булимии, по оценке 0 эпизодов переедания в неделю на 14 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль.

32. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-31, где клинический ответ, оцениваемый по уменьшению

количества эпизодов переедания-чистки в неделю по меньшей мере, на 50% по сравнению с количеством эпизодов переедания-чистки в неделю перед введением 5-МеО-DMT, продолжается, по меньшей мере, до 21 дня после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

33. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-32, где имеется клинический ответ, оцениваемый по уменьшению количества эпизодов переедания в неделю по меньшей мере, на 75% по сравнению с количеством эпизодов переедания-чистки в неделю до введения 5-МеО-DMT, на 14 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

34. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-33, где у пациента наблюдается ремиссия симптомов нервной булимии, по оценке 0 эпизодов переедания в неделю на 21 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль.

35. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-34, где клинический ответ, оцениваемый по уменьшению количества эпизодов переедания-чистки в неделю по меньшей мере, на 50% по сравнению с количеством эпизодов переедания-чистки в неделю перед введением 5-МеО-DMT, продолжается, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

36. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-35, где имеется клинический ответ, оцениваемый по сокращению количества эпизодов переедания в неделю по меньшей мере, на 75% по сравнению с количеством эпизодов переедания-чистки в неделю до введения 5-МеО-DMT, на 28 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

37. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-36, где у пациента наблюдается ремиссия симптомов нервной булимии, по оценке 0 эпизодов переедания в неделю на 28 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль.

38. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в одном или нескольких блоках лечения.

39. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 38, где последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

40. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-39, где первый блок лечения включает введение 5-МеО-DMT или его соли, как определено по вариантам осуществления 9-22.

41. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по

вариантам осуществления 38-40, где первый блок лечения включает от 1 до 7 введений дозы, при которой у пациента наблюдают пиковое переживание, с интервалом не менее примерно 1 часа и не более 24 часов между введениями.

42. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-41, где каждый блок лечения включает от 1 до 7 введений с интервалом не менее чем примерно 1 час и не более чем примерно 24 часа между введениями в каждом блоке лечения. .

43. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38 или 42, где второй и любой последующий блок лечения включает одно или несколько введений наивысшей дозировки 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой во время первого блока лечения.

44. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC); при этом интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

45. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; при этом возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых

психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75; где интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

### **Варианты осуществления, относящиеся к лечению компульсивного переедания**

1. 5-Метокси-N, N-диметилтриптамин (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении пациента, которому лицензированный специалист поставил диагноз компульсивное переедание в соответствии с принятой медицинской практикой.

2. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 1, где расстройство диагностируется в соответствии с Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5), опубликованным Американской ассоциацией психиатров.

3. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1 или 2, где пациент страдает умеренным или тяжелым компульсивным перееданием, на которое указывают 4 или более эпизодов переедания в неделю.

4. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 3, где пациент страдает тяжелым компульсивным перееданием, на которое указывают 8 или более эпизодов переедания в неделю.

5. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-4, где у пациента диагностирована резистентная к лечению форма компульсивного переедания.

6. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-5, где пациент страдает, кроме того, суицидальными идеями.

7. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 6, где пациент страдает суицидальными идеями с намерением действовать.

8. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-7, где пациент находится в грозящей опасности самоубийства.

9. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-8, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в дозе или по схеме дозирования, которые вызывают у пациента пик психоделических переживаний.

10. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где вводят дозировку от примерно 4 мг до примерно 20 мг 5-MeO-DMT, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества

фармацевтически приемлемой соли.

11. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где дозировка составляет примерно 6 мг; или примерно 12 мг; или примерно 18 мг, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимольные количества фармацевтически приемлемой соли.

12. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-10, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят от нуля до шести последующих введений; при этом при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний.

13. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-12, где 5-MeO-DMT вводят в дозировке от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимольные количества фармацевтически приемлемой соли.

14. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 13, где первая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 6 мг, вторая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 12 мг, и третья дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 18 мг; или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимольные количества фармацевтически приемлемой соли.

15. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 12-14, где интервал между двумя введениями составляет не менее 1 часа и не более 24 часов, например примерно от 2 до 4 часов.

16. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 9-15, где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки в каждой из четырех подшкал (мистическая, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC) или определяют по достижению Общей оценки по Опроснику пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

17. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 16, в котором возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых

психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

18. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят ингаляцией.

19. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 18, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме аэрозоля, содержащего (а) фармацевтически приемлемый газ; (b) аэрозольные частицы 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, где аэрозоль имеет массовую плотность аэрозольных частиц от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л.

20. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 19, где аэрозоль получают а) обработкой тепловой энергией тонкого слоя 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, сконфигурированной на твердой подложке и б) пропусканием воздуха над тонким слоем с образованием аэрозольных частиц.

21. 5-MeO-DMT для применения по вариантам осуществления 18-20, где 5-MeO-DMT используют в форме свободного основания.

22. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 18-21, где дозированное количество 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли для введения пациенту вводят ингаляцией с одним вдохом.

23. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-22, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по Шкале общего впечатления врача об улучшении состояния (CGI-I) или по Шкале общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I) возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

24. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-23, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

25. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-24, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

26. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-25, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по



меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

27. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-26, где клинический ответ, оцениваемый по уменьшению количества эпизодов переедания в неделю, по меньшей мере, на 50% по сравнению с количеством эпизодов переедания в неделю до введения 5-МеО-DMT, возникает не позднее, чем примерно через 7 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

28. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-27, где ремиссия симптомов переедания, оцениваемая по 0 эпизодов переедания в неделю, наступает не позднее, чем примерно через 14 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

29. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-28, где клинический ответ, оцениваемый по уменьшению количества эпизодов переедания в неделю по меньшей мере, на 50% по сравнению с количеством эпизодов переедания в неделю до введения 5-МеО-DMT, сохраняется, по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

30. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-29, где имеется клинический ответ, оцениваемый по уменьшению количества эпизодов переедания в неделю по меньшей мере, на 75% по сравнению с количеством эпизодов переедания в неделю до введения 5-МеО-DMT, на 7 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

31. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-30, где у пациента наблюдается ремиссия симптомов переедания, по оценке 0 эпизодов переедания в неделю на 14 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль.

32. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-31, где клинический ответ, оцениваемый по уменьшению количества эпизодов переедания в неделю по меньшей мере, на 50% по сравнению с количеством эпизодов переедания в неделю до введения 5-МеО-DMT, сохраняется, по меньшей мере, до 21 дня после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

33. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-32, где имеется клинический ответ, оцениваемый по сокращению количества эпизодов переедания в неделю по меньшей мере, на 75% по сравнению с количеством эпизодов переедания в неделю до введения 5-МеО-DMT, на 14 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

34. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-33, где у пациента наблюдается ремиссия симптомов

переедания, по оценке 0 эпизодов переедания в неделю на 21 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль.

35. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-34, где клинический ответ, оцениваемый по уменьшению количества эпизодов переедания в неделю по меньшей мере, на 50% по сравнению с количеством эпизодов переедания в неделю до введения 5-МеО-DMT, сохраняется, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

36. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-35, где имеется клинический ответ, оцениваемый по уменьшению количества эпизодов переедания в неделю по меньшей мере, на 75% по сравнению с количеством эпизодов переедания в неделю до введения 5-МеО-DMT, на 28 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

37. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-36, где у пациента наблюдается ремиссия симптомов переедания, по оценке 0 эпизодов переедания в неделю на 28 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль.

38. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в одном или нескольких блоках лечения.

39. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 38, где последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

40. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-39, где первый блок лечения включает введение 5-МеО-DMT или его соли, как определено по вариантам осуществления 9-22.

41. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-40, где первый блок лечения включает от 1 до 7 введений дозы, при которой у пациента наблюдают пиковое переживание, с интервалом не менее примерно 1 часа и не более 24 часов между введениями.

42. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления изобретения 38-41, где каждый блок лечения включает от 1 до 7 введений с интервалом не менее чем примерно 1 час и не более чем примерно 24 часа между введениями в каждом блоке лечения.

43. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38 или 42, где второй и любой последующий блок лечения включает одно или несколько введений наивысшей дозировки 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой во время первого блока лечения.

44. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую

соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; в котором возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC); при этом интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

45. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; при этом возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75; где интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

#### **Варианты, относящиеся к лечению злоупотребления психоактивными веществами**

1. 5-Метокси-N, N-диметилтриптамин (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении пациента, которому лицензированный специалист поставил диагноз злоупотребления психоактивными веществами в соответствии с принятой медицинской практикой.

2. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 1, где расстройство диагностируется в соответствии с Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5), опубликованным Американской ассоциацией психиатров.

3. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1 или 2, где пациент страдает умеренным или тяжелым злоупотреблением психоактивными веществами, как указано, по меньшей мере, 4 диагностическими критериями, представленными из 11 диагностических критериев DSM-5 для расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ.

4. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 3, где пациент страдает от тяжелого злоупотребления психоактивными веществами, как указано, по меньшей мере, 6 диагностическими критериями, представленными из 11 диагностических критериев DSM-5 для расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ.

5. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-4, где у пациента диагностирована резистентная к лечению форма злоупотребления психоактивными веществами.

6. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-5, где пациент страдает, кроме того, суицидальными идеями.

7. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 6, где пациент страдает суицидальными идеями с намерением действовать.

8. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-7, где пациент находится в грозящей опасности самоубийства.

9. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-8, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в дозе или по схеме дозирования, которые вызывают у пациента пик психоделических переживаний.

10. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где вводят дозировку от примерно 4 мг до примерно 20 мг 5-MeO-DMT, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

11. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где дозировка составляет примерно 6 мг; или примерно 12 мг; или примерно 18 мг, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

12. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-10, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят от нуля до шести последующих введений; при этом при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только

пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний.

13. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-12, где 5-MeO-DMT вводят в дозировке от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания до дозировки от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

14. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 13, где первая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 6 мг, вторая дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 12 мг, а третья дозировка 5-MeO-DMT составляет примерно 18 мг; или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

15. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 12-14, где интервал между двумя введениями составляет не менее 1 часа и не более 24 часов, например примерно от 2 до 4 часов.

16. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 9-15, где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки в каждой из четырех подшкал (мистическая, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC) или определяется по достижению Общей оценки по Опроснику пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

17. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 16, в котором возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

18. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят ингаляцией.

19. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 18, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме аэрозоля, содержащего (а) фармацевтически приемлемый газ; (b) аэрозольные частицы 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, где аэрозоль имеет массовую плотность аэрозольных частиц от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л.

20. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 19, где аэрозоль получают а) обработкой тепловой энергией тонкого слоя 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, сконфигурированной на твердой подложке и б) пропусканием воздуха над тонким слоем с образованием аэрозольных частиц.

21. 5-MeO-DMT для применения по вариантам осуществления 18-20, где 5-MeO-DMT используют в форме свободного основания.

22. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 18-21, где дозированное количество 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли для введения пациенту вводят ингаляцией с одним вдохом.

23. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-22, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по Шкале общего впечатления врача об улучшении состояния (CGI-I) или по Шкале общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I) возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

24. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-23, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

25. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-24, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

26. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-25, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

27. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-26, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, 50% уменьшению количества диагностических критериев из 11 диагностических критериев DSM-5 для расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, по сравнению с количеством до введения 5-MeO-DMT, возникает не позднее, чем примерно через 7 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

28. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по

вариантам осуществления 1-27, где ремиссия злоупотребления психоактивными веществами, оцененная по 0 диагностическим критериям из 11 диагностических критериев DSM-5 для расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, наступает не позднее, чем примерно через 14 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

29. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-28, где клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 50% уменьшению количества диагностических критериев из 11 диагностических критериев DSM-5 для расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, по сравнению с количеством до введения 5-МеО-DMT, сохраняется по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

30. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-29, где имеется клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 75% уменьшению количества диагностических критериев из 11 диагностических критериев DSM-5 для расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, по сравнению с количеством до введения 5-МеО-DMT, на 7 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

31. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-30, где пациент находится в ремиссии злоупотребления психоактивными веществами, что оценивается по 0 диагностическим критериям из 11 диагностических критериев DSM-5 для расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, на 14 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

32. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-31, где клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 50% уменьшению количества диагностических критериев из 11 диагностических критериев DSM-5 для расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, по сравнению с числом до введения 5-МеО-DMT, сохраняется по меньшей мере, до 21 дня после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

33. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-32, где имеется клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 75% уменьшению количества диагностических критериев из 11 диагностических критериев DSM-5 для расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, по сравнению с количеством до введения 5-МеО-DMT, на 14 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

34. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-33, где пациент находится в ремиссии злоупотребления психоактивными веществами, что оценивается по 0 диагностическим критериям из 11 диагностических критериев DSM-5 для расстройства, вызванного употреблением

психоактивных веществ, на 21 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

35. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-34, где клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 50% уменьшению количества диагностических критериев из 11 диагностических критериев DSM-5 для расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, по сравнению с числом до введения 5-МеО-DMT, сохраняется по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

36. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-35, где имеется клинический ответ, оцениваемый по, по меньшей мере, 75% уменьшению количества диагностических критериев из 11 диагностических критериев DSM-5 для расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, по сравнению с количеством до введения 5-МеО-DMT, на 28 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

37. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-36, где пациент находится в ремиссии злоупотребления психоактивными веществами, что оценивается по 0 диагностическим критериям из 11 диагностических критериев DSM-5 для расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, на 28 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

38. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в одном или нескольких блоках лечения.

39. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 38, где последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

40. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38-39, где первый блок лечения включает введение 5-МеО-DMT или его соли, как определено по вариантам осуществления 9-22.

41. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления изобретения 38-40, где первый блок лечения включает от 1 до 7 введений дозы, при которой у пациента наблюдают пиковое переживание, с интервалом не менее примерно 1 часа и не более 24 часов между введениями.

42. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления изобретения 38-41, где каждый блок лечения включает от 1 до 7 введений с интервалом не менее чем примерно 1 час и не более чем примерно 24 часа между введениями в каждом блоке лечения.

43. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 38 или 42, где второй и любой последующий блок лечения включает одно или несколько введений наивысшей дозировки 5-МеО-DMT или его



фармацевтически приемлемой соли, вводимой во время первого блока лечения.

44. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; в котором возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC); при этом интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

45. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-37, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; при этом возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75; где интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

**Варианты осуществления, относящиеся к лечению клинической депрессии с суицидальными идеями с намерением или с грозящей опасностью самоубийства.**

1. 5-Метокси-N, N-диметилтриптамин (5-MeO-DMT) или его фармацевтически

приемлемая соль для применения при лечении пациента, которому лицензированным специалистом поставлен диагноз клинической депрессии в соответствии с принятой медицинской практикой, и который также имеет суицидальные мысли с намерением или грозящей опасностью самоубийства, диагностированные лицензированным специалистом в соответствии с принятой медицинской практикой.

2. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 1, где расстройство диагностируется в соответствии с Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5), опубликованным Американской ассоциацией психиатров.

3. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1 или 2, где пациент страдает умеренной или тяжелой клинической депрессией, на что указывает оценка 20 или больше по шкале оценки депрессии Монтомгери-Асберга (MADRS) или по оценке 17 или больше по 17-балльной шкале оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), и считается умеренно суицидальным, явно суицидальным, серьезно суицидальным или крайне суицидальным по шкале Общего клинического впечатления - тяжести суицидальности - уточненной (CGI-SS-R).

4. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 3, где пациент страдает тяжелой клинической депрессией, на что указывает оценка по шкале MADRS, равная 35 или больше, или оценка по шкале HAM-D, равная 25 или больше, и считается явно суицидальным, сильно суицидальным или крайне суицидальным по шкале Общего клинического впечатления - тяжести суицидальности - уточненной (CGI-SS-R).

5. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-4, где у пациента диагностирована резистентная к лечению форма клинической депрессии.

6. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-5, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в дозе или по схеме дозирования, которые вызывают у пациента пик психоделических переживаний.

7. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-6, где вводят дозировку от примерно 4 мг до примерно 20 мг 5-MeO-DMT, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

8. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-6, где дозировка составляет примерно 6 мг; или примерно 12 мг; или примерно 18 мг, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

9. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-7, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят от нуля до шести последующих введений; при этом при каждом последующем введении

используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний.

10. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-9, где 5-МеО-DMT вводят в дозировке от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания до дозировки от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения или где вместо 5-МеО-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

11. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 10, где первая дозировка 5-МеО-DMT составляет примерно 6 мг, вторая дозировка 5-МеО-DMT составляет примерно 12 мг, и третья дозировка 5-МеО-DMT составляет примерно 18 мг; или где вместо 5-МеО-DMT вводят эквимоллярные количества фармацевтически приемлемой соли.

12. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 9-11, где интервал между двумя введениями составляет не менее 1 часа и не более 24 часов, например примерно от 2 до 4 часов.

13. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 6-12, где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки в каждой из четырех подшкал (мистическая, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC) или определяют по достижению общей оценки по опроснику пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

14. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 13, где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

15. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят ингаляцией.

16. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 15, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме аэрозоля, содержащего (а) фармацевтически приемлемый газ; (b) аэрозольные частицы 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-МеО-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, где аэрозоль имеет массовую плотность аэрозольных

частиц от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л.

17. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 16, где аэрозоль получают а) воздействием тепловой энергии на тонкий слой 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, сконфигурированный на твердом носителе и б) пропусканием воздуха над тонким слоем с образованием аэрозольных частиц.

18. 5-MeO-DMT для применения по вариантам осуществления 15-17, где 5-MeO-DMT используется в форме свободного основания.

19. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 15-18, где дозированное количество 5-MeO-DMT или фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту, вводят ингаляцией с одним вдохом.

20. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-19, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по Шкале общего впечатления врача об улучшении состояния (CGI-I) или по Шкале общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I) возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

21. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-20, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

22. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-21, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

23. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-22, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

24. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-23, где клинический ответ, оцениваемый по улучшению, по меньшей мере, на 50% по шкале MADRS или HAM-D, и снижению, по меньшей мере, на один уровень по шкале CGI-SS-R, по сравнению с соответствующей оценкой до лечения, возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

25. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по

вариантам осуществления 1-24, где ремиссия депрессивных симптомов и суицидальных мыслей оценивается по оценке MADRS, равной или меньше 10, или по оценке HAM-D, равной или меньше 7, и оценке «Совершенно не суицидальный» или «Сомнительно суицидальный» по шкале CGI-SS-R, возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

26. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-25, где клинический ответ, оцениваемый по улучшению по меньшей мере, на 50% по шкале MADRS или HAM-D, и снижению по меньшей мере, на один уровень по шкале CGI-SS-R по сравнению с соответствующей оценкой до лечения сохраняется по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

27. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-26, где имеется клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 75% улучшению оценок по шкале MADRS или HAM-D и снижению, по меньшей мере, на два уровня по шкале CGI-SS-R, по сравнению с соответствующей оценкой до лечения, на 7 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

28. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-27, где у пациента наблюдается ремиссия депрессивных симптомов и суицидальных мыслей, оцениваемая по оценке MADRS, равной или меньше 10, или по оценке HAM-D, равной или меньше 7, и оценке «Совсем не суицидальный» или «Сомнительно суицидальный» по шкале CGI-SS-R, на 7 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

29. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-28, где клинический ответ, оцениваемый по улучшению по меньшей мере, на 50% по шкале MADRS или HAM-D, и снижению, по меньшей мере, на один уровень по шкале CGI-SS-R, по сравнению с соответствующей оценкой до лечения, сохраняется, по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

30. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-29, где имеется клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 75% улучшению оценок MADRS или HAM-D и снижению, по меньшей мере, на два уровня по шкале CGI-SS-R, по сравнению с соответствующей оценкой до лечения, на 14 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

31. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-30, где у пациента наблюдается ремиссия депрессивных симптомов и суицидальных мыслей, оцениваемая по оценке MADRS, равной или меньше 10, или оценке HAM-D, равной или меньше 7, и оценке «Совсем не суицидальный» или «Сомнительно суицидальный» по шкале CGI-SS-R, на 14 день после последнего введения

5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

32. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-31, где клинический ответ, оцениваемый по улучшению по меньшей мере, на 50% по шкале MADRS или HAM-D, и снижению, по меньшей мере, на один уровень по шкале CGI-SS-R, по сравнению с соответствующей оценкой до лечения сохраняется, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

33. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-32, где имеется клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 75% улучшению оценок MADRS или HAM-D и уменьшению, по меньшей мере, на два уровня по шкале CGI-SS-R, по сравнению с соответствующей оценкой до лечения, на 28 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

34. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-33, где у пациента наблюдается ремиссия депрессивных симптомов и суицидальных мыслей, оцениваемая по оценке MADRS, равной или меньше 10, или по оценке HAM-D, равной или меньше 7, и оценке «Совсем не суицидальный» или «Сомнительно суицидальный» по шкале CGI-SS-R, на 28 день после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

35. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-34, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в одном или нескольких блоках лечения.

36. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 35, где последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

37. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 35-36, где первый блок лечения включает введение 5-МеО-DMT или его соли, как определено по вариантам осуществления 9-22.

38. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 35-37, где первый блок лечения включает от 1 до 7 введений дозы, при которой у пациента наблюдают пиковое переживание, с интервалом не менее примерно 1 часа и не более 24 часов между введениями.

39. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 35-38, где каждый блок лечения включает от 1 до 7 введений с интервалом не менее чем примерно 1 час и не более чем примерно 24 часа между введениями в каждом блоке лечения.

40. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 35 или 39, где второй и любой последующий блок лечения включает одно или несколько введений наивысшей дозировки 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой во время первого блока лечения.

41. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-34, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; в котором возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяется по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможного балла измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC); при этом интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

42. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по вариантам осуществления 1-34, где 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двух или более блоках лечения; где в первом блоке лечения 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом блоке лечения от нуля до шести последующих введений; где при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает пиковых психоделических переживаний; при этом возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки Опросника пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75; при этом интервал между двумя введениями в первом блоке лечения составляет не менее примерно 1 часа и не более примерно 24 часов; где второй и любой последующий блок лечения включает однократное введение наивысшей дозы 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, введенной во время первого блока лечения; при этом последующий блок лечения вводят не менее чем примерно через 6 дней после предыдущего блока лечения.

### **Примеры**

Следующие ниже примеры перечислены для облегчения понимания изобретения и не предназначены и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом изобретение, изложенное в формуле изобретения, которая следует.

**Пример 1****Пример 1А - Введение 5-МеО-DMT ингаляцией**

Система испарения Volcano Medic Vaporization System

Аэрозоль 5-МеО-DMT был получают испарением лекарственного средства с помощью Volcano Medic Vaporization System (Storz & Bickel, Germany). Устройство состоит из генератора горячего воздуха и баллона со съёмным клапаном, из которого пациент вдыхает аэрозоль. Генератор горячего воздуха может генерировать температуру, регулируемую от примерно 40°C до примерно 210°C, при скорости потока воздуха примерно 12 литров в минуту. Центральной частью устройства является дозирующая капсула, в которую помещают соответствующие дозы 5-МеО-DMT в растворе этанола, которые затем подаются в наполняющую камеру устройства, где они нагреваются горячим воздухом. Дозирующие капсулы содержат небольшой диск, сделанный из плотно упакованной проволочной сетки из нержавеющей стали (называемой капельной подушечкой или жидкостной подушкой). Дно и крышка дозирующих капсул имеют отверстия, позволяющие воздуху проходить через дозирующие капсулы. Дозирующие капсулы и капельница имеют следующие характеристики, основанные на измерениях 10 капсул с образцами:

**Пример 1А, таблица 1. Характеристики дозирующих капсул и капельных подушек.**

Элемент	Среднее (стандартное отклонение) <sup>1</sup>
Дозирующая капсула без крышки (внешний диаметр)	14,3 мм (0,03 мм)
Дозирующая капсула без крышки (высота)	8,0 мм (0,03 мм)
Дозирующая капсула без крышки (вес)	236,3 мг (2,6 мг)
Дозирующая капсула с крышкой (вес)	361,9 мг (2,6 мг)
Дозирующая капсула с крышкой и капельной подушкой (вес)	1323,4 мг (52,5 мг)
Крышка (внешний диаметр)	14,4 мм (0,06 мм)
Крышка (высота)	3,2 мм (0,03 мм)
Крышка (вес)	125,6 мг (0,8 мг)
Количество отверстий (крышка)	33 (0)
Количество отверстий (основание дозирующей капсулы)	33 (0)
Диаметр отверстий в крышке и основании	1138 мкм (57 мкм)
Капельная подушка (вес)	961,9 мг (52,2 мг)
Проволока из нержавеющей стали в капельной подушке (диаметр)	113 мкм (12 мкм)



Проволока из нержавеющей стали в капельной подушке (длина)	1062,0 см (55,8 см)
Проволока из нержавеющей стали в капельной подушке (расчетная площадь поверхности)	37,78 см <sup>2</sup> (1,99 см <sup>2</sup> )
Индекс массы/длины капельной подушки (мг/см)	0,906 (0,013)

Все измерения показывают среднее значение и стандартное отклонение измерений для 10 капсул, за исключением диаметра отверстий в крышке и основании, который основан на 40 измерениях для 2 капсул, и диаметра проволоки из нержавеющей стали в капельной подушке, который основан на 40 измерениях в разных местах.

#### Получение и введение аэрозоля 5-МеО-DMT

Стадия 1: Исходный раствор свободного основания 5-МеО-DMT в 100% этаноле готовят в мерной колбе так, чтобы целевая доза свободного основания 5-МеО-DMT, вводимая ингаляцией добровольцу или пациенту, содержалась в раствора объемом 200 мкл. Типовые целевые дозы составляют от 1 до 25 мг 5-МеО-DMT. Например, для целевой дозы 18 мг 5-МеО-DMT, 90 мг 5-МеО-DMT растворяют в 100% этаноле до конечного объема раствора 1 мл. Затем аликвоты исходного раствора можно хранить во флаконах до дальнейшего применения.

Стадия 2: 200 мкл раствора переносят в дозирующую капсулу, содержащую капельную подушку (Storz & Bickel, Germany), и затем дозирующую капсулу закрывают крышкой.

Стадия 3: Дозирующую капсулу, заполненную этанольным раствором 5-МеО-DMT, переносят в камеру наполнения первого испарителя Volcano Medic, который предварительно нагревают до температуры, установленной на 55°C. Затем включают воздушный поток испарителя на 60 секунд с заданной скоростью примерно 12 л/мин. Нагретый воздух проходит через дозирующую капсулу, позволяя этанолу испаряться, при этом целевая доза 5-МеО DMT остается в капсуле в виде тонкого слоя, покрывающего проволочную сетку из нержавеющей стали. Точное приготовление дозирующей капсулы подтверждают демонстрацией того, что конечное увеличение веса капсулы по сравнению с весом пустой капсулы примерно равно целевой дозе 5-МеО-DMT.

Стадия 4: Подготовленную дозирующую капсулу вынимают из наполняющей камеры. Затем ее переносят в наполняющую камеру второго испарителя Volcano Medic, который предварительно нагревают до температуры 210°C, и подают поток воздуха в течение, по меньшей мере, 5 минут, и затем выключают непосредственно перед переносом. Ингаляционный баллон с клапаном (Storz & Bickel, Germany) устанавливают на патрубок наполняющей камеры, наполняющую камеру плотно закрывают и сразу после этого включают воздушный поток ровно на 15 секунд с заданной скоростью потока примерно 12 л/мин, и затем выключают. Это позволяет всей дозе 5-МеО-DMT аэролизироваться и распределяться примерно в 3 литрах воздуха в ингаляционном

баллоне. Точную аэролизацию 5-МеО-DMT подтверждают демонстрацией того, что вес капсулы возвращается примерно к своему первоначальному весу.

Стадия 5: Затем баллон отсоединяют от наполняющей камеры, что автоматически закрывает клапан. После прикрепления мундштука к баллону аэрозоль готов для немедленного введения добровольцу или пациенту.

Стадия 6: Для подготовки к введению пациента просят сначала выполнить 1-2 глубоких вдоха с полным выдохом, закончив эту последовательность глубоким выдохом. Затем, когда мундштук плотно прижат к губам, полный и законченный объем ингаляционного баллона вдыхают за один вдох, задерживая дыхание на 10 ( $\pm 2,5$ ) секунд, после чего делают нормальный выдох. После завершения процедуры ингаляции пациенту дают инструкцию лечь.

### **Пример 1В - Загрузка дозирующих капсул с 5-МеО-DMT и определение аэролизированной дозы**

Три экземпляра дозирующих капсул с целевой дозировкой 5-МеО-DMT 2 мг и 18 мг готовят, как описано в Примере 1А, стадии 1-3, с использованием исходного раствора 5-МеО-DMT, хранящегося в виде аликвот по 200 мкл в одноразовых флаконах. Для подтверждения точной загрузки дозирующих капсул целевой дозой 5-МеО-DMT, исходный вес пустых капсул вычитают из веса капсул после 3 стадии, подтверждая, что примерно 94% целевой дозы 5-МеО-DMT загружено в капсулы с минимальной вариабельностью (пример 1В, таблица 1). Тот факт, что не было достигнуто 100% целевой дозы, можно объяснить потерей материала во флаконах, используемых для хранения исходного раствора 5-МеО-DMT (которые имеют остаточный объем примерно 2 мкл), и дополнительной потерей в наконечниках пипеток, используемых для переноса раствора из флаконов в капсулы. Однако такую потерю можно предотвратить пипетированием из большего объема исходного раствора и оптимизацией методики пипетирования.

Затем 5-МеО-DMT аэролизуют из дозирующих капсул, как описано в Примере 1А, стадии 4 и 5. Для подтверждения точной аэролизации 5-МеО-DMT из дозирующих капсул, вес после 4 стадии вычитают из веса после 3 стадии, подтверждая, что было аэролизировано от 96% до 100% загруженной дозы (пример 1В, таблица 1).

### **Пример 1В, таблица 1. Загрузка дозирующих капсул 5-МеО-DMT и последующая аэролизация.**

	<b>2 мг - 1</b>	<b>2 мг - 2</b>	<b>2 мг - 3</b>	<b>18 мг - 1</b>	<b>18 мг - 2</b>	<b>18 мг - 3</b>
<b>Пустая (мг)</b>	1291,1	1312,1	1255,5	1288,5	1225,9	1297,4
<b>После 3 стадии (мг)</b>	1292,9	1314,0	1257,4	1305,4	1242,6	1314,4
<b>Загруженная доза<sup>1</sup> (мг)</b>	1,8	1,9	1,9	17,0	16,7	17,0
<b>% от целевой дозы</b>	92,0	94,0	93,0	94,3	92,9	94,3
<b>После 4 стадии</b>	1291,1	1212,1	1255,5	1289,1	1226,5	1298,1
<b>Аэролизированная</b>	1,9	1,9	1,9	16,3	16,2	16,3

доза <sup>2</sup> (мг)						
% загруженной дозы	100,5	99,5	99,5	96,3	96,5	95,9

Весы показаны в мг для трех экземпляров дозируемых капсул с целевой дозировкой 5-МеО-DMT, равной 2 мг и 18 мг. <sup>1</sup>Загруженная доза=пустой вес - вес после 3 стадии. <sup>2</sup>Аэрозолизированная доза=вес после 3 стадии - вес после 4 стадии.

Вместо определения загрузки дозирующих капсул целевой дозой 5-МеО-DMT взвешиванием дозирующих капсул до и после образования слоя 5-МеО-DMT, альтернативно, загрузку также определяют путем экстрагирования лекарственного средства из дозирующей капсулы и аналитического измерения количества.

Вместо определения степени аэролизации целевой дозы 5-МеО-DMT из капсул взвешиванием капсул до и после образования слоя 5-МеО-DMT и снова после аэролизации, альтернативно, выбрасываемая доза 5-МеО-DMT может быть определена доставкой аэрозоля, содержащего 5-МеО-DMT, в закрытую камеру и аналитического измерения количества 5-МеО-DMT, собранного в камере.

### Пример 1С. Толщина слоя 5-МеО-DMT

Толщина слоя 5-МеО-DMT, покрывающего проволочную сетку из нержавеющей стали после выпаривания этанольного растворителя, может быть рассчитана следующим образом: толщина слоя 5-МеО-DMT (мкм) = загруженная доза 5-МеО-DMT (мг)/[плотность 5-МеО-DMT (мг/см<sup>3</sup>) x площадь поверхности проволоки (см<sup>2</sup>)] \* 10000. Площадь поверхности проволоки может быть рассчитана на основе длины проволоки (которая может быть измерена или рассчитана, исходя из веса проволочной сетки) и диаметра проволоки (который может быть измерен).

Для дозирующих капсул, приготовленных в Примере 1В, определяют следующую толщину слоя:

**Пример 1С, таблица 1. Толщина слоя 5-МеО-DMT для дозирующих капсул, полученных в примере 1В.**

	2 мг - 1	2 мг - 2	2 мг - 3	18 мг - 1	18 мг - 2	18 мг - 3
Загруженная доза (мг) <sup>1</sup>	1,8	1,9	1,9	17,0	16,7	17,0
Поверхность провода (см <sup>2</sup> )	36,58	37,35	35,29	36,49	34,21	36,81
Толщина (мкм)	0,46	0,46	0,48	4,23	4,45	4,19

<sup>1</sup>Загруженная доза из Примера 1В; Для расчетов была принята плотность 5-МеО-DMT 1100 мг/см<sup>3</sup>.

Для целевой загруженной дозы 2 мг, толщина слоя 5-МеО-DMT на основе средней площади поверхности проволоки 37,78 см<sup>2</sup> может быть рассчитана как 0,48 мкм; и для целевой загруженной дозы 20 мг толщина слоя 5-МеО-DMT может быть рассчитана как 4,8 мкм.

**Пример 1D. Определение скорости образования аэрозольных частиц и массовой плотности аэрозоля 5-МеО-DMT**

Скорость образования аэрозольных частиц может быть рассчитана следующим образом: Скорость образования аэрозольных частиц=Аэрозолизируемая доза/время аэрозолизации. Для данных аэрозолизируемой дозы и времени аэрозолизации 15 секунд из Примера 1В определяют следующую скорость образования аэрозольных частиц:

**Пример 1D, таблица 1. Скорость образования аэрозольных частиц для дозирующих капсул, полученных в Примере 1В.**

	2 мг - 1	2 мг - 2	2 мг - 3	18 мг - 1	18 мг - 2	18 мг - 3
<b>Аэрозолизируемая доза (мг)<sup>1</sup></b>	1,9	1,9	1,9	16,3	16,2	16,3
<b>Скорость образования аэрозольных частиц (мг/с)</b>	0,12	0,12	0,12	1,09	1,08	1,09

<sup>1</sup>Аэрозолизируемая доза из Примера 1В

Для целевой аэрозолизируемой дозы 2 мг и времени аэрозолизации 15 секунд, скорость образования аэрозольных частиц может быть рассчитана как 0,13 мг/с; и для целевой аэрозолизируемой дозы 20 мг и времени аэрозолизации 15 секунд, скорость образования частиц может быть рассчитана как 1,33 мг/с.

Массовая плотность аэрозоля 5-МеО-DMT может быть рассчитана следующим образом: Массовая плотность аэрозоля 5-МеО-DMT=Аэрозолизируемая доза/Объем аэрозоля. Для данных аэрозолизируемой дозы и объема аэрозоля примерно 3 литров из Примера 1В была определена следующая массовая плотность аэрозоля 5-МеО-DMT:

**Пример 1D, таблица 2. Массовая плотность аэрозоля 5-МеО-DMT для дозирующих капсул, приготовленных в примере 1В.**

<b>Вес/Доза</b>	2 мг - 1	2 мг - 2	2 мг - 3	18 мг - 1	18 мг - 2	18 мг - 3
<b>Аэрозольная доза (мг)<sup>1</sup></b>	1,9	1,9	1,9	16,3	16,2	16,3
<b>Массовая плотность аэрозоля 5-МеО-DMT (мг/л)</b>	0,62	0,62	0,62	5,45	5,38	5,43

<sup>1</sup>Аэрозолизируемая доза из Примера 1В.

Для целевой аэрозолизируемой дозы 2 мг в 3 литрах, массовая плотность аэрозоля 5-МеО-DMT может быть рассчитана как 0,66 мг/л; для целевой аэрозолизируемой дозы 20 мг в 3 литрах, массовая плотность аэрозоля 5-МеО-DMT может быть рассчитана как 6,66 мг/л. Для целевой аэрозолизируемой дозы 2 мг в 2 литрах, массовая плотность аэрозоля 5-МеО-DMT может быть рассчитана как 1 мг/л; для целевой аэрозолизируемой дозы 20 мг в 2 литрах, массовая плотность аэрозоля 5-МеО-DMT может быть рассчитана как 10 мг/л.

**Пример 1Е. Анализ ВЭЖХ для определения чистоты 5-МеО-DMT**

Был разработан анализ ВЭЖХ, позволяющий определить чистоту 5-МеО-DMT.

Анализ был протестирован на линейность и точность. По результатам исследования, способ признан подходящим для цели.

Используют следующие параметры способа:

<b>Инструмент:</b>	Подходящая система ВЭЖХ, оснащенная УФ-детектором, связанная с лабораторной системой обработки данных
<b>Колонка:</b>	АСЕ С18 (150×4,6×3 мкм)
<b>Объем впрыска:</b>	5 мкл
<b>Скорость потока:</b>	0,75 мл/мин
<b>Детектор:</b>	УФ при 227 нм
<b>Время прогона:</b>	25 минут
<b>Температура колонки:</b>	30°C
<b>Разбавитель:</b>	Метанол
<b>Подвижная фаза А:</b>	0,013 М ацетата аммония в воде
<b>Подвижная фаза В:</b>	Ацетонитрил

**Пример 1Е, таблица 1. Градиент**

Время (минуты)	% Подвижной фазы А	% Подвижной фазы В
0,0	80	20
18,0	26	74
20,0	26	74
20,1	80	20
25,0	80	20

Типовое время удерживания 5-МеО-DMT: 5,5 мин.

Тестирование способа ВЭЖХ на линейность:

Маточный раствор 5-МеО-DMT готовят в метаноле. Принимают номинальную концентрацию 0,15 мг/мл.

**Пример 1Е, таблица 2. Тестирование способа ВЭЖХ на линейность**

Номинальный %	Фактическая концентрация (мг/мл)	Пиковая площадь			
		Впрыск 1	Впрыск 2	среднее	% RD
150	0,226	132,511	134,435	133,473	1,4
125	0,181	109,305	108,094	108,700	-1,1
100	0,151	91,466	92,675	92,070	1,3
80	0,121	73,543	72,295	72,919	-1,7
50	0,075	46 871	46,891	46,881	0,0
25	0,038	23,965	24,056	24,011	0,4

Номинальный %	Фактическая концентрация (мг/мл)	Пиковая площадь			
		Впрыск 1	Впрыск 2	средне е	% RD
10	0,015	9,675	9,706	9,690	0,3
5	0,008	4,670	4,694	4,682	0,5
1	0,000	0,982	0,989	0,985	0,7
0,1	0,002	0,468	0,472	0,470	0,8
0,01	0,000	0,097	0,095	0,096	-2,1

Все двойные впрыски в пределах  $\pm 2\%$ .

Линейность способа ВЭЖХ

% пересечения Y при номинальной концентрации определяют равным 0,8%.

Способ считается линейным.

Тестирование точности способа ВЭЖХ:

Готовят шесть растворов образцов при номинальной концентрации (12-18 мг в 100 мл метанола). Результаты чистоты следующие:

**Пример 1Е, таблица 3. Тестирование точности способа ВЭЖХ.**

Точность	Чистота (% площади)
1	99,21
2	99,02
3	99,18
4	99,21
5	99,17
6	99,17
<b>Средняя</b>	<b>99,16</b>
<b>СО</b>	<b>0,07</b>
<b>ОСО (%)</b>	<b>0,07</b>

Критерии приемлемости для значений чистоты для шести образцов составляют 1% ОСО, фактическое значение составляет 0,07%. Таким образом, считается, что аналитический способ демонстрирует адекватную точность.

**Пример 1F. Оценка чистоты и продуктов разложения аэрозоля 5-МеО-DMT**

Дубликаты дозирующих капсул с целевой дозировкой 5-МеО-DMT 18 мг готовят, как описано в Примере 1А, стадии 1-3, с использованием исходного раствора 180,7 мг свободного основания 5-МеО-DMT в 2 мл этанола (90,4 мг/мл), из которых 200 мкл пипетируют на капельную подушку в капсулах. Чистота исходного материала 5-МеО-DMT, определенная с помощью ВЭЖХ, составляет 99,605% с тремя незначительными фракциями примесей (Пример 1F, таблица 1).

**Пример 1F, таблица 1. Чистота исходного материала 5-МеО-DMT.**

Название пика	Время удержания (мин)	Площадь (мАЕ*мин)	Относительная площадь (%)
5-МеО-DMT	6,144	125,808	99,605
Примесь 1	7,659	0,125	0,099
Примесь 2	14,128	0,019	0,015
Примесь 3	14,337	0,354	0,281

Затем 5-МеО-DMT аэролизуют из дозирующих капсул, как описано в Примере 1А, стадии 4 и 5, за исключением того, что используют только один испаритель Volcano Medic (т.е. испаритель на 3 стадии и 4 стадии был одинаковым, с предварительным нагревом между приготовлением капсулы и получением аэрозоля согласно инструкции).

Для анализа чистоты аэрозоля каждый дублирующий баллон с клапаном, содержащий аэрозоль, соединяют с картриджем для твердофазной экстракции (SPE) (Discovery<sup>®</sup> DSC-18). Затем создают вакуум до тех пор, пока баллон полностью не сдуется. В картридж добавляют 4 аликвоты по 5 мл метанола, и экстракты в чистом виде анализируют с помощью ВЭЖХ. Экстракт 1 дополнительно разбавляют (от 1 мл до 10 мл), чтобы получить ответ в линейном диапазоне.

Для репликата 1, экстракта 1 (пример 1F, таблица 1) было обнаружено, что чистота аэрозоля была даже выше, чем чистота исходного материала (99,710% против 99,605%), что ранее существовавшие примеси 2 и 3 не были обнаружены, тогда как ранее существовавшая примесь 1 увеличивается лишь незначительно (0,206% против 0,099%), и что появилось только минимальное количество новых продуктов разложения 5-МеО-DMT (продукт разложения 1: 0,039%, продукт разложения 2: 0,044%) с общей долей содержания продуктов разложения 5-МеО-DMT в аэрозоле 0,19% (включая дополнительное количество примеси 1). Результаты для другого репликата были очень похожими, и результаты для других экстрактов не изменили выводов.

**Пример 1F, таблица 2. Чистота аэрозоля 5-МеО-DMT, репликат 1, экстракт 1.**

Название пика	Время удерживания (мин)	Площадь (мАЕ*мин)	Относительная площадь (%)
5-МеО-DMT	6,096	138,196	99,710
Примесь 1 <sup>1</sup>	7,625	0,286	0,206
Примесь 2	Не обнаружена	-	-
Примесь 3	Не обнаружена	-	-
Продукт разложения 1	15,084	0,055	0,039
Продукт разложения 2	16,686	0,061	0,044

<sup>1</sup>Количество примеси 1 увеличилось после аэролизации, и дополнительное количество примеси 1 также считается продуктом разложения.

В заключение можно сказать, что высокочистый аэрозоль с минимальным количеством продуктов разложения может быть получен на основе описанных в настоящем документе способов и композиций.

#### **Пример 1G. Подготовка исходного материала**

5-MeO-DMT (2,0 г) растворяют в МТБЭ (4 мл, 2,0 объема) при температуре от 35 до 40°C, затем охлаждают до комнатной температуры в течение 30 минут. После перемешивания при комнатной температуре в течение 50 минут кристаллизацию не наблюдают, поэтому температуру партии снижают до 7-12°C в течение 30 минут. После перемешивания при 7-12°C в течение 10 минут происходит кристаллизация. Затем партию фильтруют с последующим перемешиванием в течение 1 часа при температуре от 7 до 12°C. После промывания МТБЭ (1 мл, 0,5 объема) при 7-12°C партию сушат в вакууме в течение 3,5 часов с получением 1,02 г бледно-оранжевого твердого вещества (выход 50%). Выделенное твердое вещество анализируют на чистоту с помощью ВЭЖХ. Чистота составила 99,74% площади.

В таблице ниже показан профиль примесей выделенного продукта.

#### **Пример 1G, таблица 1. Профиль примесей выделенного продукта.**

<b>Профиль примесей</b>		<b>Чистота ВЭЖХ (% площади)</b>	
	<b>ОВУ</b>	<b>Сырье</b>	<b>Выделенный продукт</b>
	0,87	0,07	0,06
	0,90	0,04	0,02
	0,92	0,03	-
5-MeO-DMT	1,00	<b>99,21</b>	<b>99,74</b>
	1,18	<u>0,13</u>	<u>0,04</u>
	1,24	<u>0,15</u>	<u>0,02</u>
	1,28	0,02	<0,01
	1,64	-	0,02
	1,67	-	<0,01
	1,72	-	-
	1,96	0,02	-
	2,08	-	-
	2,11	-	-
	2,34	0,03	-
	2,38	<u>0,29</u>	<u>0,08</u>
	2,42	-	-



	2,61	-	-
	2,76	0,01	-
	2,82	-	-
	2,90	-	-

Результаты анализа показали, что общая чистота материала была увеличена, а примеси при ОВУ 1,18 и ОВУ 1,24 были удалены до уровня ниже 0,10%. Примесь при ОВУ 2,38 также снизилась до уровня ниже целевого значения не более 0,10%.

Анализ образца на растворитель показал, что уровень МТБЭ составляет 17 ч./млн. против ожидаемого предела не более 5000 ч./млн.

### **Пример 2**

#### **Клиническое испытание 5-МеО-DMT, вводимого ингаляцией пациентам с резистентной к лечению клинической депрессией**

##### Дизайн исследования:

Проводят клиническое испытание, в котором свободное основание 5-МеО-DMT (чистота не менее 99%) вводят пациентам с резистентной к лечению клинической депрессией (TRD). Целью исследования является оценка безопасности и переносимости, дозозависимых психоделических эффектов и влияния на различные показатели депрессии однодневного приема 5-МеО-DMT. Исследование рассмотрено и одобрено соответствующим национальным компетентным органом и местным комитетом по медицинской этике. Пациенты, отобранные для участия в исследовании, должны соответствовать диагностическим критериям Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5) для однократной или рецидивирующей клинической депрессии и быть резистентными к лечению, причем оба аспекта оценивает психиатр или зарегистрированный психолог. Пациенты, которые принимали какое-либо психоактивное лекарственное средство или вещество (например, антидепрессивное лекарственное средство), должны прекратить прием такого лекарственного средства или вещества и должны выдержать период отмывания перед введением 5-МеО-DMT. В день введения пациентам вводят однократную дозу 12 мг 5-МеО-DMT однократной ингаляцией, как описано в Примере 1А. Пациенты находятся под тщательным наблюдением в течение 3,5 часов после введения, с дополнительными контрольными посещениями через 1 день и 7 дней после дозирования. Различные меры, связанные с безопасностью (например, сообщение о нежелательных явлениях, лабораторные анализы для безопасности, показатели жизнедеятельности, электрокардиограмма (ЭКГ), шкала для клинической оценки диссоциативных состояний (CADSS), тест психомоторной бдительности (PVT), тест замены цифровых символов (DSST)), показатели интенсивности психоделических эффектов (например, опросник пиковых психоделических переживаний (PPEQ), опросник измененных состояний сознания (ASC), опросник мистических переживаний (MEQ30), субъективное описание психоделического переживания), показатели тяжести депрессии (Шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS), Шкала общего

впечатления пациента о степени тяжести (PGI-S), Шкала общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I)) и дополнительные психологические показатели (например, Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS), Краткая психиатрическая оценочная шкала (BPRS)) регистрируют в разные моменты времени. Психологическая поддержка через психолога и/или психиатра доступна пациентам на протяжении всего исследования, но не применяют конкретная психотерапия и не предоставляют дополнительные психоактивные лекарственные средства.

Характеристики пациента:

В исследование включены два пациента с клинической депрессией, диагностированной психиатром в соответствии с диагностическими критериями DSM-5 (пример 2, таблица 1). Пациенты считаются устойчивыми к лечению, потому что они не показали адекватного улучшения, по меньшей мере, после двух адекватных курсов фармакологической терапии в текущем эпизоде депрессии.

**Пример 2, таблица 1. Характеристики пациентов**

	Пациент 1	Пациент 2
<b>Пол</b>	Женский	Мужской
<b>Возраст</b>	51 год	25 лет
<b>Неадекватный ответ на адекватный курс терапии (n)*</b>	2	2

\* Количество испытаний с неадекватным ответом (минимальное улучшение; без изменений; минимальное ухудшение; намного хуже; значительно хуже; намного или значительно лучше, но рецидив при той же схеме) на адекватный курс фармакологической терапии в текущем эпизоде депрессии, по оценке с использованием Краткой формы анамнеза лечения антидепрессантами (ATHF-SF).

Полученные результаты:

Пациенты осуществили все запланированные дни посещения. Процедура ингаляции адекватно проведена пациентами и хорошо переносится без побочных эффектов, связанных с ингаляцией. Первые психоделические симптомы проявляются через несколько секунд после вдыхания. Продолжительность психоделического переживания, по оценке внешнего наблюдателя, составляет 16 минут для пациента 1 и 40 минут для пациента 2.

За исключением временного, не имеющего клинического значения увеличения частоты сердечных сокращений и артериального давления вскоре после введения 5-MeO-DMT, никаких других заметных изменений жизненно важных параметров не произошло. Оценка ЭКГ (через 3 часа после введения), лабораторных анализов безопасности (через 3 часа и 7 дней), CADSS (через 3 часа, 1 день и 7 дней) и когнитивных тестов (PVT, DSST; через 1 день и 7 дней) не примечательны. Несколько нежелательных явлений, о которых сообщалось, были легкими, непродолжительными и разрешились спонтанно к концу исследования (пример 2, таблица 2).

**Пример 2, Таблица 2. Зарегистрированные нежелательные явления.**

	<b>Пациент 1</b>	<b>Пациент 2</b>
<b>День введения</b>	Головокружение	<i>Нет сообщений</i>
<b>1 день</b>	Головная боль, Вспышки прошлого	Головная боль
<b>7 день</b>	Головная боль	<i>Нет сообщений</i>

Все зарегистрированные нежелательные явления были умеренными и разрешились спонтанно к концу исследования.

Что касается интенсивности психоделического переживания, пациент 1 соответствовал критериям пикового психоделического переживания, основанным на всех трех оценках, тогда как пациент 2 соответствовал критериям MEQ30 и PPEQ, но не соответствовал ASC (пример 2, таблица 3).

**Пример 2, Таблица 3. Измерения интенсивности психоделических эффектов**

	<b>Пациент 1</b>	<b>Пациент 2</b>
<b>MEQ30</b>	3,5	3,1
<b>Мистический (от 0 до 5)</b>	4,5	4,0
<b>Позитивное настроение (от 0 до 5)</b>	3,7	3,5
<b>Выход за пределы времени/пространства (от 0 до 5)</b>	4,7	3,3
<b>Неизъяснимость (от 0 до 5)</b>	3,8	3,4
<b>Общий средний балл (от 0 до 5)</b>	да	да
<b>Достижение ППП<sup>1</sup></b>		
<b>ASC</b>	1696	1297
<b>Океанической безграничности (0-2700)</b>	да	Нет
<b>Достижение ППП<sup>2</sup></b>		
<b>PPEQ</b>	94	100
<b>Интенсивность (0-100)</b>	45	58
<b>Потеря контроля (0-100)</b>	87	80
<b>Глубина (0-100)</b>	75,3	79,3
<b>Общий балл PPEQ (0-100)</b>	да	да
<b>Достижение ППП<sup>3</sup></b>		

MEQ30, уточненный опросник по мистическому переживанию; ASC, опросник по измененным состояниям сознания; PPEQ, опросник пиковых психоделических переживаний; PPE, пиковые психоделические переживания. <sup>1</sup>Достижение, по меньшей мере, 60% от максимально возможной оценки в каждом из четырех подразделов (мистическое, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) в MEQ30; <sup>2</sup>Достижение, по меньшей мере, 60% от максимально

возможной оценки измерения Океанической безграничности из ASC; <sup>3</sup>Достижение Обще оценки PPEQ, по меньшей мере, 75.

Удивительно, но пациенты сообщили о значительном улучшении своих депрессивных симптомов по оценке MADRS, PGI-S и PGI-I уже в первый момент оценки через 2 часа после введения лекарственного средства, причем эффект со временем усиливается (Пример 2, Таблица 4). Пациенты также соответствуют стандартным критериям ответа MADRS (улучшение, по меньшей мере, на 50% по сравнению с исходным уровнем) и ремиссии MADRS (общая оценка MADRS равна или меньше 10), получили оценку «Нормальный, совсем не больной» по PGI-S и сообщили, что их депрессивные симптомы «значительно улучшились» или «сильно улучшились» по PGI-I во все моменты времени после приема лекарственного средства, что является весьма неожиданным результатом.

Пациенты также улучшили свои оценки суицидальности после приема лекарственного средства, по оценке с использованием пункта суицидальных мыслей в MADRS и пунктов суицидальных мыслей C-SSRS. Другие общие психиатрические симптомы, по оценке BPRS, например, соматическое беспокойство, тревога, чувство вины и напряжение, также улучшились после введения лекарственного средства.

Важно отметить, что у пациента 1 и пациента 2 была очень похожая интенсивность психоделических эффектов, что коррелирует с очень похожим антидепрессивным клиническим ответом. Это наблюдение подтверждает, что возникновение пикового переживания является важным механизмом или, по меньшей мере, суррогатным поведенческим маркером лежащего в основе механизма терапевтической эффективности 5-MEO-DMT.

**Пример 2, таблица 4. Шкалы симптомов на исходном уровне, через 2 часа, 1 день и 7 дней после введения 5-MeO-DMT.**

	Пациент 1				Пациент 2			
	Исх.	2ч	1д	7д	Исх.	2ч	1д	7д
<b>MADRS<sup>1</sup></b>	31	10	8	3	33	9	5	5
<b>% Изменения MADRS по сравнению с исходным уровнем</b>	-	-68	-74	-90	-	-73	-85	-85
<b>PGI-S<sup>2</sup></b>	5	1	1	1	5	1	1	1
<b>PGI-I<sup>3</sup></b>	-	1	1	1	-	2	2	2
<b>Пункт MADRS по суицидальным мыслям<sup>4</sup></b>	1	0	0	0	1	0	1	0
<b>C-SSRS Суицидальные идеи<sup>5</sup></b>	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
<b>BPRS<sup>6</sup></b>	42	27	18	18	45	26	19	18
<b>Соматическое беспокойство</b>	3	2	1	1	4	1	1	1
<b>Тревога</b>	7	2	1	1	5	2	1	1

<b>Чувство вины</b>	5	1	1	1	5	1	1	1
<b>Напряжение</b>	4	3	1	1	3	1	1	1
<b>Депрессивное настроение</b>	6	2	1	1	5	3	1	1
<b>Необычное содержание мыслей</b>	1	1	1	1	6	1	1	1

Исх., исходный уровень; 2ч, 2 часа; 1д, 1 день; 7д, 7 дней; <sup>1</sup>MADRS представляет собой диагностический опросник из десяти пунктов, который используют для измерения степени тяжести депрессивных эпизодов у пациентов с расстройствами настроения, в котором каждый пункт дает оценку от 0 до 6 и общие диапазоны оценки от 0 до 60. Обычные точки отсчета: 0-6 - норма/симптом отсутствует, 7-19 - легкая депрессия, 20-34 - умеренная депрессия, >34 - тяжелая депрессия; период оценки для MADRS на исходном уровне является прошлая неделя, в то время как период оценки в течение 2 часов, 1 дня и 7 дней после введения дозы простирается с момента времени, когда острые психоделические эффекты после дозирования снижаются в момент времени оценки. В момент времени 2 часа, пункт сон не оценивают. Вместо этого, оценку MADRS по пункту сон перед дозированием записывают как исходный уровень до проведения дозирования; <sup>2</sup>PGI-S для депрессии представляет собой 7-балльную шкалу, которая требует оценки пациентом тяжести его/ее депрессивных симптомов на момент оценки. Возможные оценки: 1, норма, совсем не больной; 2, погранично болен; 3, слабо болен; 4, умеренно болен; 5, заметно болен; 6, тяжело болен; 7, крайне болен; <sup>3</sup>PGI -I для депрессии представляет собой 7-балльную шкалу, которая требует оценки пациентом того, насколько его/ее симптомы депрессии улучшились или ухудшились по сравнению с исходным состоянием в начале вмешательства. Шкала PGI-I оценивается по сравнению с исходным уровнем: 1, очень улучшилось; 2, значительно улучшилось; 3, минимально улучшилось; 4, без изменений; 5, минимально ухудшилось; 6, значительно ухудшилось; 7, очень ухудшилось; <sup>4</sup>пункт MADRS для суицидальных мыслей оценивает суицидальность пациента и колеблется от 0, наслаждение жизнью и принятие ее такой, как есть, до 6, явные планы самоубийства, как только появится возможность. Активная подготовка к самоубийству; <sup>5</sup>C-SSRS представляет собой подробный опросник, оценивающий и суицидальное поведение и суицидальные мысли, таблица показывает, присутствовали ли какие-либо из пунктов суицидальных мыслей; <sup>6</sup>BPRS предназначена для скрининга присутствия различных психических симптомов в структурированной форме. 18 симптомов (соматическая озабоченность, тревога, эмоциональное выгорание, концептуальная дезорганизация, чувство вины, напряженность, манеры и позерство, грандиозность, депрессивное настроение, враждебность, подозрительность, галлюцинаторное поведение, двигательная заторможенность, недостаточное сотрудничество, необычное содержание мыслей, притупленный аффект, возбуждение и дезориентации) подсчитывают, и каждый симптом оценивают по шкале 1-7. В дополнении к общему BPRS, показаны отдельные оценки симптомов BPRS с наиболее значимыми изменениями после введения лекарственного средства.

Резюме и выводы:

А. Однократная доза 12 мг 5-МеО-DMT, введенная ингаляцией, хорошо переносится и вызывает удивительный и очень значительный клинический ответ у пациентов с формальным диагнозом резистентной к терапии клинической депрессии. Такой значительный клинический ответ на лечение у резистентных пациентов делает вероятным то, что клинический ответ возникнет также у ранее не леченых пациентов.

В. Клинический ответ возникает быстро, в течение 2 часов после введения 5-МеО-DMT. Такое быстрое начало необычно и не было замечено с обычными классами антидепрессантов, включая трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI), и другие, которые обычно требуют от 4 до 6 недель, чтобы показать свое действие.

С. Пациенты испытывают клиническую ремиссию в течение 2-х часов после однократного введения 5-МеО-DMT. Это значительно превосходит любую другую утвержденную терапию клинической депрессии, а также все ранее протестированные психоделические препараты.

Д. Клинический ответ далее углубляется в течение 7-дневного периода наблюдения, хотя 5-МеО-DMT вводят только один раз и он больше эффективно не присутствует в организме в течение этого периода времени (см. фармакокинетические данные в Примере 3 ниже). Это наблюдение подтверждает превосходный клинический профиль 5-МеО-DMT и позволяет использовать удобные интервалы введения. Все обычные классы антидепрессантов представляют собой пероральные препараты для постоянного ежедневного приема.

Е. Помимо антидепрессивных эффектов, также отмечено положительное влияние на конечные точки, оценивающие суицидальные мысли, что поддерживает применение 5-МеО-DMT у пациентов с суицидальными идеями, включая пациентов с активными суицидальными идеями с намерением действовать, и включая пациентов, которые находятся в грозной опасности самоубийства.

Ф. Помимо антидепрессивных эффектов, также отмечено положительное влияние на конечные точки, оценивающие другие психиатрические симптомы (такие как соматическое беспокойство, тревога, чувство вины и напряжение), что поддерживает применение 5-МеО-DMT у пациентов с другими психическими заболеваниями.

Г. Наблюдается корреляция интенсивности острых психоделических эффектов после введения 5-МеО-DMT с острыми и долгосрочным анти-депрессивными эффектами лечения. Это демонстрирует преимущество в том, что достижение пиковых переживаний более быстрыми темпами у большей части пациентов и с лучшей воспроизводимостью у отдельного пациента, приведет к лучшему терапевтическому профилю. Наблюдение, что пиковые психоделические переживания могут произойти уже с низкими дозами 5-МеО-DMT у некоторых пациентов (например, 6 мг, см. пример 3 ниже), в то время как другие пациенты нуждаются в высоких дозах (например, 18 мг, см. пример 3 ниже) поддерживает

терапевтическую эффективность в широком диапазоне дозировки 5-MeO-DMT, а также поддерживает концепцию, что у пациентов, которые не достигли пиковых переживаний после первой дозы 5-MeO-DMT, при любом последующем введении следует использовать дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, пока пациент не испытает пиковые психоделические переживания.

Каждый из вышеупомянутых аспектов А) - G) является неожиданным и имеет большое значение с медицинской точки зрения. Аспекты А) - G) показывают, что 5-MeO-DMT имеет значительно улучшенный профиль эффективности по сравнению с одобренными фармакологическими терапиями для лечения клинической депрессии и со всеми ранее испытанными психоделическими агентами, при использовании в соответствии с настоящим изобретением. Вместе с короткой продолжительностью острых психоделических эффектов и благоприятным профилем безопасности, эти данные показывают, что с помощью настоящего изобретения решается техническая проблема представления улучшенной психоактивной терапии у пациента с клинической депрессией. Техническая задача также благоприятно решена для трудноизлечимого депрессивного расстройства, тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, телесного дисморфического расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройства пищевого поведения и злоупотребления психоактивными веществами, на основе действия 5-MeO-DMT на конкретные психические симптомы, наблюдаемого в этом исследовании.

### **Пример 3**

#### **Клиническое испытание 5-MeO-DMT, вводимого ингаляцией здоровым добровольцам**

##### Дизайн исследования:

Проводят клиническое испытание, в котором свободное основание 5-MeO-DMT (чистота не менее 99%) при различных уровнях доз вводят ингаляцией (как описано в Примере 1) в течение одного дня здоровым добровольцам, которые ранее имели опыт применения синтетических или природных психоделиков. Клиническое испытание рассмотрено и утверждено соответствующим национальным компетентным органом и местным комитетом по медицинской этике. Испытание состоит из двух частей: часть А, где вводят единичные дозы 5-MeO-DMT дозируемых количеств 2 мг, 6 мг, 12 мг и 18 мг; и часть В, где вводят начальное 5-MeO-DMT дозированное количество 6 мг, и затем, если участник все еще не испытал пиковые психоделические переживания на основе PPEQ или наблюдающий терапевт не решил, что дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно на основании наблюдаемых побочных эффектов, вводят дополнительные последующие дозированные количества 12 мг и 18 мг с интервалом примерно 3 часа между введениями. Участники части А получают только одну дозу, им не разрешается получать более высокие дозы в более поздних частях части А и не разрешается участвовать в части В. За участниками внимательно наблюдают в течение 3,5 часов после приема последней дозы с дополнительными контрольными посещениями в 1 день и 7 день после дозирования.

Фиксируют разные показатели, связанные с безопасностью (например, сообщения о неблагоприятных событиях, лабораторные анализы безопасности, жизненно важные признаки, ЭКГ, CADSS, PVT, DSST, Задача проспективной памяти (PMT)), а также показатели интенсивности психоделических эффектов (MEQ30, ASC, PPEQ, субъективное описание психоделического переживания). Фармакокинетический анализ уровней 5-МеО-DMT и буфотенина в плазме крови проводят через 1 час и 3 часа после введения лекарственного средства в части А и через 3 часа после введения лекарственного средства в части В.

#### Характеристики участников:

18 участников были набраны в части А исследования, и 4 участника были набраны в части В. 9 участников являются женщинами и 13 участников являются мужчинами. Средний возраст составляет 29 лет (диапазон: 19-42 года). В части А 4 участника получают 2 мг, 6 участников получают 6 мг, 4 участника получают 12 мг и 4 участника получают 18 мг 5-МеО-DMT. В части В 1 участник получает 6 мг, 2 участника получают 6 мг и затем 12 мг и один участник получает 6 мг, 12 мг и затем 18 мг 5-МеО-DMT.

#### Полученные результаты:

Все участники завершили все запланированные дни посещения. В части А процедура ингаляции адекватно выполнена 14 из 18 участников, в то время как 2 участника выполнили 2 последовательные ингаляции для вдыхания общего объема ингаляции, и 2 участника вдохнули только примерно  $\frac{3}{4}$  от общего объема ингаляции. В части В процедура ингаляции была адекватно выполнена 3 из 4 участников, в то время как 1 участник выполнил адекватную ингаляцию на первом уровне дозы, но вдохнул только примерно  $\frac{3}{4}$  от общего объема ингаляции на втором уровне дозы. О побочных эффектах, связанных с ингаляцией, не сообщается.

Первые психоделические симптомы проявились в течение нескольких секунд после ингаляции у всех участников. Продолжительность психоделического переживания, по оценке внешнего наблюдателя, составляет от 7 до 30 минут, очевидно, без каких-либо тенденций, связанных с дозой.

За исключением временного, не имеющего клинического значения увеличения частоты сердечных сокращений и артериального давления вскоре после введения 5-МеО-DMT, заметных изменений жизненно важных параметров не произошло. Оценка ЭКГ, лабораторных анализов безопасности, CADSS и когнитивных тестов (PVT, DSST, PMT) была без особенностей.

Все сообщенные нежелательные явления были легкими (за исключением одного умеренного неблагоприятного события) и все спонтанно разрешаются к концу исследования (Пример 3, Таблица 1 для части А, Пример 3, Таблица 2 для части В). В то время как общий профиль переносимости 5-МеО-DMT был очень хорошим, было отмечено, что группа с дозой 18 мг в части А имела наибольшее количество нежелательных явлений, и что это была единственная группа дозы, где галлюцинации и вспышки прошлых переживаний были отмечены на 1 день и 7 день, соответственно. В



части В, сообщалось только о нескольких нежелательных явлениях, несмотря на вплоть до трех введений 5-МеО-DMT в один день, и фактически не сообщалось ни о каких нежелательных явлениях для 18 мг дозы (которая следует за 6 мг и 12 мг дозой).

**Пример 3, Таблица 1. Нежелательные явления, описанные в части А исследования.**

Доза (количество добровольцев)	День введения	1 день	7 день
<b>2 мг (n=4)</b>			
Тошнота	2		
Тахикардия	1		
Нечеткое зрение	1		
<b>6 мг (n=6)</b>			
Тревога	1		
Неуклюжесть		1	
Приливы		1	
Головная боль	1	1	
Тошнота	1		
<b>12 мг (n=4)</b>			
Тревога	1		
Повышение ЧСС	1 <sup>1</sup>		
<b>18 мг (n=4)</b>			
Тошнота	1		
Головная боль	1		
Гиперакузия		1	
Ментальное утомление		1	
Вспышки прошлого			1
Галлюцинации		1	
Аномальные сны		1	
Бессонница		1	
Усталость		1	

Показаны возможно связанные и вероятно связанные побочные эффекты. <sup>1</sup>Это явление было умеренное, все остальные явления были легкой степени тяжести.

**Пример 3, Таблица 2. Нежелательные явления, указанные в части В исследования.**

Доза (количество добровольцев)	День введения	1 день	7 день
<b>6 мг (n=4)</b>			

Тошнота	1		
<b>12 мг (n=3), после 6 мг</b>			
Головная боль	1		
Тошнота	1		
Усталость	1		
Дискомфорт в голове	1		
<b>18 мг (n=1), после 12 мг и 6 мг</b>			
<i>Нет сообщений</i>			

Показаны возможно связанные и вероятно связанные побочные эффекты. Все явления были легкой степени тяжести.

Что касается интенсивности психоделического переживания, измеренного с помощью PPEQ в части А, дозозависимая тенденция для отдельных вопросов PPEQ, для общей оценки PPEQ и для доли пациентов, достигших пикового психоделического переживания, наблюдается для уровней доз 2 мг, 6 мг и 12 мг. Однако для уровня дозы 18 мг эта дозозависимая тенденция сохраняется только для вопроса о потере контроля (пример 3, таблица 3). На основе субъективных описаний участников обнаружено, что психоделический опыт для уровня дозы 18 мг связан с очень быстрым началом, но лишь с незначительными воспоминаниями об измененном состоянии сознания у некоторых участников, что может объяснить это наблюдение (сообразно с так называемым явлением «белого пятна»). В части В, где участники начинают с дозы 6 мг и получают последующие дозы 12 мг и 18 мг, если они не достигли пикового психоделического переживания при более низкой дозе, отмечено, что интенсивность психоделического переживания увеличивается с увеличением дозированных количеств у всех участников. Кроме того, все участники смогли достичь пикового психоделического переживания при их максимальной индивидуальной дозе, которая составляет 6 мг для 1 участника, 12 мг для 2 участников и 18 мг для 1 участника. При этом максимальном индивидуальном уровне дозы, оценки по отдельным вопросам PPEQ и по общей оценке PPEQ были выше, чем в группах всех доз в части А (пример 3, таблица 3). Никакие прогностические факторы для максимального индивидуального уровня дозы, необходимого для достижения пикового психоделического переживания, не могут быть идентифицированы.

**Пример 3, Таблица 3. Интенсивность психоделических эффектов, измеренная с помощью PPEQ в части А и части В**

	Часть А	Часть А	Часть А	Часть А	Часть В
	2 мг	6 мг	12 мг	18 мг	макс. доза <sup>1</sup>
	(n=4)	(n=6)	(n=4)	(n=4)	(n=4)

<b>РРЕQ</b>	16	53	78	62	97
<b>Интенсивность (0-100)</b>	4	37	69	80	94
<b>Потеря контроля (0-100)</b>	7	42	51	36	78
<b>Глубина (0-100)</b>	9,0	43,8	65,5	59,2	89,3
<b>Общая оценка РРЕQ (0-100)</b>	0/4	1/6	2/4	1/4	4/4
<b>Достижение ППП<sup>2</sup></b>					

Показаны средние результаты для всех участников соответствующей группы. В части А, участники получают только 1 дозу. В части В, один участник получает 6 мг и затем возникает ППП, два участника получают 6 мг, и затем 12 мг, и затем возникает ППП, и один участник получает 6 мг, затем 12 мг, и затем 18 мг, и затем возникает ППП. РРЕQ, опросник пиковых психоделических переживаний; ППП, пиковое психоделическое переживание. <sup>1</sup>Показаны данные для самой высокой дозы для каждого участника. <sup>2</sup>Показана доля участников, которые достигли общей оценки РРЕQ, по меньшей мере, 75.

Что касается уровней 5-МеО-DMT в плазме, обнаружено, что для любой дозы в части А уровни в плазме были уже очень низкими в момент времени 1 час, и что уровни в плазме в части А и части В достигли нижнего предела количественного определения (LLOQ) анализа 5-МеО-DMT (0,014 нг/мл) в момент времени 3 часа (пример 3, таблица 4). Что касается уровней буфотенина, метаболита 5-МеО-DMT, в плазме, минимальные количества ниже LLOQ анализа буфотенина (0,016 нг/мл) наблюдают у трех участников в момент времени 1 час, но буфотенин не обнаруживается во всех других образцах.

**Пример 3, таблица 4. Уровни 5-МеО-DMT в плазме через 1 час и 3 часа после введения лекарственного средства.**

	<b>Часть А</b> <b>2 мг</b> <b>(n=4)</b>	<b>Часть А</b> <b>6 мг</b> <b>(n=6)</b>	<b>Часть А</b> <b>12 мг</b> <b>(n=4)</b>	<b>Часть А</b> <b>18 мг</b> <b>(n=4)</b>	<b>Часть В</b> <b>6 мг</b> <b>(n=4)</b>	<b>Часть В</b> <b>6 мг, 12</b> <b>мг (n=3)</b>	<b>Часть В</b> <b>6 мг, 12</b> <b>мг, 18 мг</b> <b>(n=1)</b>
<b>1 час</b>	0,38 (0,03- 0,69)	0,33 (0,09- 0,64)	0,19 (0,13- 0,29)	0,65 (0,15- 2,42)	-	-	
<b>3 часа</b>	0,03 (0,01- 0,04)	0,02 (0,00- 0,06)	0,01 (0,01- 0,01)	0,04 (0,01- 0,24)	0,01 (0,00- 0,09)	0,03 (0,01- 0,05)	0,05 (0,05- 0,05)

Показана групповая медиана (диапазон от минимального до максимального) уровней 5-МеО-DMT в плазме в нг/мл.

#### Резюме и выводы:

А. Тестируемые уровни доз 5-МеО-DMT 2 мг, 6 мг и 12 мг в части А, и индивидуальная схема повышения дозы в части В вплоть до трех введений 5-МеО-DMT в

один день переносятся хорошо у всех участников, и возникает только несколько, в основном умеренных и краткосрочных, нежелательных явлений.

В. В части А, начальные измеримые психоделические переживания происходят на уровне дозы 2 мг. Более существенные психоделические переживания и первое пиковое психоделическое переживание происходит на уровне дозы 6 мг. Еще более сильные психоделические переживания происходили на уровне дозы 12 мг, но все еще только 2/4 участников достигли пиковых психоделических переживаний. Введение еще более высокой дозы 18 мг не выбранной группе участников не показывает дальнейшее увеличение оценки психоделических переживаний и оценок пиковых психоделических переживаний, что, возможно, связано с явлением «белых пятен» у некоторых пациентов при таком высоком уровне дозы. Кроме того, оценки нежелательных явлений в отношении не выбранной группы были самыми высокими в группе 18 мг в части А.

С. Индивидуальный режим повышающего титрования, применяемый в части В, превосходит все индивидуальные уровни доз в части А с более высокими средними оценками психоделического переживания, и 4/4 участников достигли пикового психоделического переживания при максимальной индивидуальной дозе. Один участник, которому вводят дозу до 18 мг в части В, не испытал каких-либо нежелательных явлений, что еще раз подтверждает, что индивидуальное титрование имеет превосходный терапевтический профиль и позволяет избежать ненужных высоких доз.

Д. Уровни 5-МеО-DMT в плазме являются уже очень низкими через час после введения, и едва ли поддаются измерению через 3 часа. Уровни в плазме метаболита 5-МеО-DMT буфотенина едва обнаруживаются в момент времени 1 час и не обнаруживаются через 3 часа. Эти фармакокинетические данные хорошо согласуются с короткой продолжительностью психоделических эффектов после введения 5-МеО-DMT.

В заключение отметим, что изученные дозированные количества от 2 мг до 18 мг, вводимые ингаляцией, способны вызывать психоделические переживания, и дозированные количества 6 мг, 12 мг и 18 мг 5-МеО-DMT, вводимые ингаляцией, способны вызывать пиковые психоделические переживания у здоровых участников. Поскольку пример 2 делает вероятным то, что пиковые психоделические переживания связаны с терапевтическим эффектом у пациентов с диагнозом клинической депрессии и других психических заболеваний, можно предсказать, что дозированные количества от 4 до 20 мг, в частности от 6 до 18 мг, 5-МеО-DMT, вводимого ингаляцией, являются терапевтически эффективными количествами. Схема индивидуализированного повышающего титрования, применяемая в части В, обеспечивает более высокий шанс достижения пиковых психоделических переживаний наряду с превосходной переносимостью, и, следовательно, обеспечивает превосходный терапевтический профиль по сравнению с введением одной фиксированной дозы.

#### **Пример 4**

**Пересмотренный опросник мистических переживаний из 30 пунктов (MEQ30)  
(Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015 Nov;29(11):1182-90)**

Следующий опросник применяют в ситуациях, когда острое психоделическое переживание после лечения 5-MeO-DMT должно быть определено количественно. В конце соответствующих сеансов лечения пациенту вручают бумажный бланк и просят оценить степень, в которой в любой момент во время этого сеанса он испытал какое-либо из явлений, перечисленных ниже, с использованием шкалы, указанной ниже. Затем рассчитывают MEQ30 и затем оценивают возникновение пикового психоделического переживания, как описано в инструкциях по подсчету оценок.

Шкала:

- 0 - нет; нисколько
- 1 - такое незначительное, что не понятно
- 2 - легкое
- 3 - умеренное
- 4 - сильное (эквивалент степени любого другого сильного переживания)
- 5 - экстремальное (больше, чем когда-либо в моей жизни и сильнее, чем 4)

Явления:

1. Потеря обычного чувства времени.
2. Переживание изумления.
3. Ощущение, что переживание нельзя описать словами адекватно.
4. Усиление инсайтных знаний, переживаемых на интуитивном уровне.
5. Ощущение вечности или бесконечности.
6. Опыт постоянства или единства с объектами и/или людьми, воспринимаемыми в вашем окружении.
7. Потеря обычного смысла пространства.
8. Чувство нежности и мягкости.
9. Уверенность в встрече с высшей реальностью (в смысле способности «знать» и «видеть» то, что действительно реально, в какой-то момент вашего переживания).
10. Чувство неспособности жать суждение переживанию, описав его словами.
11. Потеря обычного осознания того, где ты находишься.
12. Чувство мира и спокойствия.
13. Чувство нахождения «вне» времени, за пределами прошлого и будущего.
14. Свобода от ограничений самого себя и чувство единства или связи с тем, что было сочтено большим, чем самое себя.
15. Чувство духовной высоты.
16. Опыт чистого бытия и чистого осознания (за пределами мира чувственных впечатлений).
17. Переживание экстаза.
18. Переживание осознания того, что «все едино».
19. Нахождение в сфере без космических границ.
20. Переживание единства по отношению к «внутреннему миру» внутри.
21. Чувство почтения.

22. Опыт безвременья.
23. Убежденность, оглядываясь назад на переживание, что столкнулся с этой конечной реальностью (т. е. что пациент или пробанд «знал» и «видел» то, что было на самом деле реальным).
24. Чувство пережитого чего-то глубоко священного и святого.
25. Осознание жизни или живого присутствия во всем.
26. Опыт слияния личного «я» в большее целое.
27. Чувство трепета или страха.
28. Опыт единения с высшей реальностью.
29. Ощущение, что будет трудно передать собственный опыт другим, у которых не было аналогичного переживания.
30. Чувство радости.

Инструкции по выставлению оценок:

Оценку для каждой отдельной подшкалы рассчитывают путем вычисления средней оценки (по шкале от 0 до 5) для явлений, принадлежащих к подшкалам, которые перечислены ниже.

Подшкала	Явления, относящиеся к подшкале	Максимально возможный балл
Мистическое	4, 5, 6, 9, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 28	75
Позитивное настроение	2, 8, 12, 17, 27, 30	30
Выход за пределы времени и пространства	1, 7, 11, 13, 19, 22	30
Неизъяснимость	3, 10, 29	15

Общую оценку MEQ30 вычисляют путем взятия среднего ответа на все явления. Считается, что пациенты или пробанды с оценкой  $\geq 60\%$  от максимально возможной оценки по каждой из четырех подшкал MEQ30 испытали «пиковые психоделические переживания».

**Пример 5**

**Опросник пикового психоделического переживания (PPEQ)**

Опросник пикового психоделического переживания (PPEQ) был разработан изобретателем как улучшенная альтернатива измерению океанической безграничности по ASC и MEQ30, чтобы позволить более простую и быструю оценку интенсивности психоделического переживания. PPEQ состоит из трех вопросов, каждый из которых оценивается по шкале от 0 до 100 с помощью визуальной аналоговой шкалы от 0 до 100 мм:

1. Насколько интенсивным было переживание?
2. В какой степени вы теряете контроль?
3. Насколько выраженным (т. е. глубоким и значительным) было это переживание?

Общая оценка PPEQ является средней оценкой по трем вопросам. «Пиковое психоделическое переживание» определяется по достижению общей оценки PPEQ не менее 75. Статистически значимую корреляцию между общей оценкой PPEQ и измерением Океанической безграничности по ASC, соответственно, общей оценкой MEQ30, наблюдают в массиве данных, описанном в Примере 3.

### **Пример 6**

#### **Эффективность 5-МеО-DMT при клинической депрессии - пример возможного использования клинических испытаний**

Целью этого исследования является оценка эффективности 5-МеО-DMT по сравнению с плацебо в улучшении симптомов клинической депрессии. Это первое исследование проводят на пациентах с резистентной к лечению клинической депрессией, но это не означает, что 5-МеО-DMT неэффективен и не может использоваться у не леченных пациентов с клинической депрессией. Исследование состоит из фазы скрининга, фазы рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого лечения, фазы оценки и фазы последующего наблюдения с возможностью повторного открытого лечения.

Фаза скрининга: пациентов проверяют у психиатра на соответствие критериям включения в исследование на основе исчерпывающего набора критериев включения и исключения. Пациентов также подробно информируют о процедурах исследования, а также эффектах и потенциальных побочных эффектах лекарственного средства и других потенциальных рисках. Пациенты должны подтвердить свою готовность принять участие в исследовании, подписав форму информированного согласия. Ключевые критерии включения в исследования включают то, что участник 1) должен соответствовать диагностическим критериям Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5) для клинической депрессии, без психотических признаков, и 2) должен иметь неадекватный ответ на, по меньшей мере, 2 антидепрессанта, по меньшей мере, один из которых находится в текущем эпизоде депрессии. Ключевые критерии исключения: 1) пациент или близкий член его семьи с текущим или предшествующим DSM-5 диагнозом психотического расстройства, 2) пациенты с анамнезом злоупотребления наркотическими веществами в течение предшествующего года, 3) любое предыдущее (рекреационное) использование 5-МеО-DMT, 4) предшествующее участие в любом клиническом исследовании любого другого галлюциногена, 5) известные аллергии или гиперчувствительность или любое другое противопоказание к 5-МеО-DMT или любому из эксципиентов, используемых в составе исследуемого препарата, 6) текущее лечение ингибитором моноаминоксидазы, таким как изокарбоксазид, фенелзин, селегилин или транилципромин, и 7) положительный тест на беременность, отсутствие соответствующей контрацепции.

Фаза лечения: Исследование представляет собой двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, сравнивающее введение 5-МеО-DMT с введением плацебо. Оба соединения должны быть введены ингаляцией после

испарения. Испарение 5-МеО-DMT и плацебо проводят с применением коммерчески доступного испарителя. Пациентов допускают к месту исследования утром. Сначала, соответствие пациента критериям исследования повторно подтверждает ответственный за исследование врач, который заслеплен для назначения группы лечения. Во-вторых, проводят исходную оценку для первичной конечной точки (общая оценка по Шкале Монтгомери-Асберга по оценке депрессии (MADRS)) и всех соответствующих вторичных конечных точек квалифицированным экспертом, который заслеплен для назначения группы лечения. В-третьих, пациента информируют об использовании устройства для ингаляции и дают указание сделать полный выдох и затем вдохнуть исследуемое лекарственное средство в полном глубоком вдохе, и затем задержать дыхание в течение 10 секунд (приемлемый диапазон от 7,5 до 12,5 секунд), и затем сделать нормальный выдох. В-четвертых, первую дозу исследуемого препарата (5-МеО-DMT или плацебо) участник вводит сам, ингаляцией, под наблюдением ответственного за исследование врача. Любые признаки неполного поглощения исследуемого лекарственного средства (например, неполный первый выдох, неглубокий вдох, кашель) отмечаются ответственным врачом. Начальная доза, применяемая в настоящем исследовании, составляет 6 мг 5-МеО-DMT или плацебо. После ингаляции пациент ложится в удобное положение в безопасной среде (например, на матрасе на полу) и находится под наблюдением врача, проводящего исследование, и второго квалифицированного наблюдателя. Начало психоделических симптомов, как ожидается, происходит в течение нескольких секунд после введения с помощью ингаляции 5-МеО-DMT. Нормальная продолжительность острых психоделических симптомов после ингаляции 5-МеО-DMT составляет от 5 до 20 минут. После того, как субъективные симптомы утихли, интенсивность субъективного переживания оценивают путем оценки ответов по пересмотренному опроснику мистических переживаний из 30 пунктов (MEQ30) и опросника пикового психоделического переживания (PPEQ). В случае возникновения пикового психоделического переживания (определяется как, по меньшей мере, 60% от максимально возможной оценки по каждой из 4 подшкал MEQ30 или, по меньшей мере, общей оценки PPEQ 75), пациент может быть отпущен, но не ранее двух часов после последней дозы. Если не произошло никакого пикового психоделического переживания, более высокую дозу 5-МеО-DMT или плацебо, в этот момент 12 мг, вводят через 3 часа после введения первой дозы по той же методике, что и для первой дозы. Третья доза, в этот момент 18 мг, может быть дана через еще один 3-часовой интервал, если не достигнуто пиковое психоделическое переживание, и никакие неприемлемые побочные эффекты не возникали ни с одной из предыдущих доз.

Фаза оценки: пациент осуществляет последующие визиты в дни 7, 14 и 28 после введения последней дозы исследуемого препарата. Оценки эффективности и безопасности проводят в каждый из этих визитов. Первичной конечной точкой исследования является изменение от исходного уровня до 7 дня общей оценки MADRS. Ключевые вторичные конечные точки включают устойчивый ответ по общей оценке MADRS (сокращение на



50% от исходного уровня общей оценки MADRS) на 28 день, и изменение от исходного уровня по самоотчету по быстрому опроснику по депрессивной симптоматике из 16 пунктов (QIDS-SR16) на 7 и 28 дни. Дальнейшие оценки эффективности включают достижение ремиссии, определяемой как общая оценка MADRS  $\leq 10$ , по Шкале оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), Шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) и Шкале общей оценки тяжести заболевания пациентом (PGI-S) и Шкале общего тревожного расстройства из 7 пунктов (GAD-7). Все конечные точки оценивают в каждый момент времени квалифицированным экспертом, который заслеплен для назначения группы лечения.

Фаза последующего наблюдения и дополнительное открытое повторное лечение: пациенты и врачи не заслеплены относительно группы лечения после посещения на 28 день, но последующие ежемесячные контрольные посещения с оценками эффективности и безопасности проводят аналогично слепой фазе. Пациенты, достигшие, по меньшей мере, 50% снижения по сравнению с исходным уровнем общей оценки MADRS в первичной конечной точке, будут иметь право на трехмесячное повторное лечение 5-MeO-DMT с использованием максимальной дозы, введенной в слепой фазе, с первым повторным лечением на 28 день.

Анализ: лечение считается эффективным, если может быть обнаружена значительная разница в изменении от исходного уровня до 7 дня по общей оценке MADRS для активной группы 5-MeO-DMT по сравнению с группой плацебо, как определено в плане статистического анализа исследования. Анализ вторичных конечных точек может предоставить дополнительные доказательства клинической эффективности.

### **Пример 7**

#### **Эффективность 5-MeO-DMT при тревожном расстройстве - пример возможного использования клинических испытаний**

Целью этого исследования является оценка эффективности 5-MeO-DMT по сравнению с плацебо в улучшении симптомов тревожного расстройства. Это первое исследование проводят на пациентах с резистентным к лечению тревожным расстройством, но это не означает, что 5-MeO-DMT неэффективен и не может использоваться у не леченных пациентов с тревожными расстройствами. Исследование состоит из фазы скрининга, фазы рандомизированного контролируемого по активному препарату лечения, фазы оценки, перехода участников в другую группу исследования с последующей еще одной фазой контролируемого по активному препарату лечения и фазы оценки, и фазы последующего наблюдения с возможностью повторного открытого лечения.

Фаза скрининга: пациентов проверяют у психиатра на соответствие критериям включения в исследование на основе исчерпывающего набора критериев включения и исключения. Пациентов также подробно информируют о процедурах исследования, а также эффектах и потенциальных побочных эффектах лекарственного средства и других потенциальных рисках. Пациенты должны подтвердить свою готовность принять участие

в исследовании, подписав форму информированного согласия. Ключевые критерии включения в исследования включают то, что участник 1) должен соответствовать диагностическим критериям DSM-5 для социального тревожного расстройства генерализованного тревожного расстройства и/или панического расстройства, и 2) не смог достичь ремиссии, по меньшей мере, с одним адекватным предшествующим анксиолитическим препаратом (например, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина), что означает, по меньшей мере, 8 недели при терапевтическом дозировании, включая, по меньшей мере, 4 недели стабильного дозирования, и не смог достичь ремиссии с предыдущей когнитивно-поведенческой терапией или должен отказаться от текущей когнитивно-поведенческой терапии. Ключевые критерии исключения: 1) пациент или близкий член его семьи с текущим или предшествующим DSM-5 диагнозом психотического расстройства, 2) пациенты с анамнезом злоупотребления наркотическими веществами в течение предшествующего года, 3) любое предыдущее (рекреационное) использование 5-MeO-DMT, 4) предшествующее участие в любом клиническом исследовании любого другого галлюциногена, 5) известные аллергии или гиперчувствительность или любое другое противопоказание к 5-MeO-DMT или мидазоламу или любому из эксципиентов, используемых в составе исследуемого препарата, 6) текущее лечение ингибитором моноаминоксидазы, таким как изокарбоксазид, фенелзин, селегилин или транилципромин, и 7) положительный тест на беременность, отсутствие соответствующей контрацепции.

Фаза лечения: Исследование представляет собой рандомизированное, контролируемое по активному препарату исследование, сравнивающее введение 5-MeO-DMT с введением мидазолама. 5-MeO-DMT дают посредством ингаляции после испарения. Испарение 5-MeO-DMT проводят с помощью коммерчески доступного испарителя. Мидазолам дают внутривенной инфузией. Пациентов допускают к месту исследования утром. Сначала, соответствие пациента критериям исследования повторно подтверждает ответственный за исследование врач, который заслеплен для назначения группы лечения. Во-вторых, проводят исходную оценку для первичной конечной точки (общая оценка по Шкале Гамильтона по оценке тревоги (HAM-A)) и всех соответствующих вторичных конечных точек квалифицированным экспертом, который заслеплен для назначения группы лечения. В-третьих, исследуемое лекарственное средство вводят, как описано в примере 6, в исходной дозе 6 мг, и Мидазолам вводят внутривенной инфузией в течение 40 минут в дозе 0,045 мг/кг Мидазолама. После введения исследуемого лекарственного средства пациент ложится в удобное положение в безопасной среде (например, на матрасе на полу) и находится под наблюдением врача, проводящего исследование, и второго квалифицированного наблюдателя.

Начало психоделических симптомов в группе 5-MeO-DMT ожидается в течение нескольких секунд после введения 5-MeO-DMT ингаляцией. Обычная продолжительность острых психоделических симптомов после ингаляции 5-MeO-DMT составляет от 5 до 20 минут. После утихания субъективных симптомов в обеих группах, интенсивность

субъективного переживания оценивают путем оценки ответов на пересмотренный опросник мистического переживания из 30 пунктов (MEQ30) и опросник максимального психоделического переживания (PPEQ). Группу мидазолама отпускают, но не ранее чем через два часа после последней дозы. Группу 5-МеО-DMT также можно отпустить в случае пикового психоделического переживания (определенного как минимум 60% от максимально возможной оценки по каждой из 4 подшкал MEQ30 или, по меньшей мере, оценке PPEQ 75), но не ранее чем через два часа после последней дозы. Если не произошло никакого пикового психоделического переживания, более высокую дозу 5-МеО-DMT, в этот момент 12 мг, вводят через 3 часа после введения первой дозы по той же методике, что и для первой дозы. Третья доза, в этот момент 18 мг, может быть дана через еще один 3-часовой интервал, если не достигнуто пиковое психоделическое переживание, и никакие неприемлемые побочные эффекты не возникали ни с одной из предыдущих доз.

Фаза оценки: пациент осуществляет последующие визиты в дни 7, 14 и 28 после введения последней дозы исследуемого препарата. Оценки эффективности и безопасности проводят в каждый из этих визитов. Первичной конечной точкой исследования является изменение от исходного уровня до 28 дня общей оценки HAM-A. Ключевые вторичные конечные точки включают изменение от исходного уровня до дней 1, 7, 14 и 28 по Шкале общего впечатления врача об улучшении состояния (CGI-I) или по Шкале общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I). Все конечные точки оценивают в каждый момент времени квалифицированным экспертом, который заслеплен для назначения группы лечения.

Фаза перехода в другую группу и вторая фаза оценки: пациенты переходят в другую исследуемую группу на 28 день, и пациентам дают лечение другой исследуемой группы и оценивают, как описано выше.

Фаза последующего наблюдения и дополнительное открытое повторное лечение: пациенты и врачи не заслеплены относительно группы лечения после посещения на 56 день, но последующие ежемесячные контрольные посещения с оценками эффективности и безопасности проводят аналогично слепой фазе. Пациенты, достигшие, по меньшей мере, 50% снижения по сравнению с исходным уровнем общей оценки HAM-A в первичной конечной точке (или после перехода на 56 день), будут иметь право на трехмесячное повторное лечение 5-МеО-DMT с использованием максимальной дозы, введенной в слепой фазе.

Анализ: лечение считается эффективным, если может быть обнаружена значительная разница в изменении от исходного уровня до 28 дня по общей оценке HAM-A для активной группы 5-МеО-DMT по сравнению с группой мидазолама, как определено в плане статистического анализа исследования. Анализ вторичных конечных точек может предоставить дополнительные доказательства клинической эффективности.

### **Пример 8**

**Эффективность 5-МеО-DMT при нервной анорексии - пример возможного**

**использования клинических испытаний**

Целью этого исследования является оценка эффективности 5-МеО-DMT в улучшении симптомов нервной анорексии. Исследование состоит из фазы скрининга, фазы лечения, фазы оценки и фазы последующего наблюдения с возможностью повторного лечения.

Фаза скрининга: пациентов проверяют у психиатра на соответствие критериям включения в исследование на основе исчерпывающего набора критериев включения и исключения. Пациентов также подробно информируют о процедурах исследования, а также эффектах и потенциальных побочных эффектах лекарственного средства и других потенциальных рисках. Пациенты должны подтвердить свою готовность принять участие в исследовании, подписав форму информированного согласия. Ключевые критерии включения в исследования включают то, что участник 1) должен соответствовать диагностическим критериям DSM-5 для нервной анорексии, 2) должен иметь индекс массы тела менее  $19 \text{ кг/м}^2$  и более  $14 \text{ кг/м}^2$  и 3) должен иметь длительность болезни, по меньшей мере, 5 лет. Ключевые критерии исключения: 1) пациент или близкий член его семьи с текущим или предшествующим DSM-5 диагнозом психотического расстройства, 2) пациенты с анамнезом злоупотребления наркотическими веществами в течение предшествующего года, 3) любое предыдущее (рекреационное) использование 5-МеО-DMT, 4) предшествующее участие в любом клиническом исследовании любого другого галлюциногена, 5) известные аллергии или гиперчувствительность или любое другое противопоказание к 5-МеО-DMT или мидазолему или любому из эксципиентов, используемых в составе исследуемого препарата, 6) текущее лечение ингибитором моноаминоксидазы, таким как изокарбоксазид, фенелзин, селегилин или транилципромин, и 7) положительный тест на беременность, отсутствие соответствующей контрацепции.

Фаза лечения: Исследование представляет собой несравнительное исследование. 5-МеО-DMT вводят сублингвальным введением. Пациентов допускают к месту исследования утром первого дня лечения. Сначала, соответствие пациента критериям исследования повторно подтверждает ответственный за исследование врач. Во-вторых, проводят исходную оценку для первичной конечной точки и всех соответствующих вторичных конечных точек квалифицированным экспертом. В-третьих, пациента информируют о применении исследуемого лекарственного средства через сублингвальное введение. В-четвертых, первую дозу исследуемого лекарственного средства вводят под наблюдением ответственного за исследование врача. Начальная доза для применения в настоящем исследовании составляет 6 мг 5-МеО-DMT. После введения исследуемого лекарственного средства пациент ложится в удобное положение в безопасной среде (например, на матрасе на полу) и находится под наблюдением врача, проводящего исследование, и второго квалифицированного наблюдателя. Начало психоделических симптомов ожидается в течение нескольких секунд после сублингвального введения. Обычная продолжительность острых психоделических симптомов после сублингвального введения 5-МеО-DMT составляет от 45 до 60 минут. После утихания субъективных

симптомов в обеих группах, интенсивность субъективного переживания оценивают путем оценки ответов на пересмотренный опросник мистического переживания из 30 пунктов (MEQ30) и опросник максимального психоделического переживания (PPEQ). В случае возникновения пикового психоделического переживания (определенного как минимум 60% от максимально возможной оценки по каждой из 4 подшкал MEQ30 или, по меньшей мере, оценке PPEQ 75), пациента отпускают, но не ранее чем через три часа после последней дозы. Если не произошло никакого пикового психоделического переживания, более высокую дозу 5-МеО-DMT, в этот момент 12 мг, вводят через 3 часа после введения первой дозы по той же методике, что и для первой дозы. Третья доза, в этот момент 18 мг, может быть дана через еще один 3-часовой интервал, если не достигнуто пиковое психоделическое переживание, и никакие неприятные побочные эффекты не возникали ни с одной из предыдущих доз.

**Фаза оценки:** пациент осуществляет последующие визиты в дни 7, 14, 28 и 56 после введения последней дозы исследуемого препарата. Оценки эффективности и безопасности проводят в каждый из этих визитов. Первичной конечной точкой исследования является изменение от исходного уровня до 56 дня ИМТ пациента. Ключевые вторичные конечные точки включают изменение от исходного уровня до 56 дня по Шкале опросника пищевых расстройств (EDI) и изменение от исходного уровня до 56 дня общей оценки MADRS. Другие оценки эффективности включают Шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) и Шкале общей оценки тяжести заболевания пациентом (PGI-S). Все конечные точки оценивают в каждый момент времени квалифицированным экспертом.

**Фаза последующего наблюдения и необязательное повторное лечение:** После посещения на 56 день проводят последующие ежемесячные контрольные посещения с оценками эффективности и безопасности проводят аналогично оценкам во время исходной фазы. Пациенты, достигшие, по меньшей мере, увеличение ИМТ на 1 пункт от исходного в первичной конечной точке будут иметь право на трехмесячное повторное лечение 5-МеО-DMT с использованием той же схемы повышающегося титрования, что и для первого лечения, при первом повторном лечении на 56 день.

**Анализ:** лечение считается эффективным, если среднее изменение ИМТ на 56-й день значительно превышает 0,5 кг/м<sup>2</sup>. Анализ вторичных конечных точек может предоставить дополнительные доказательства клинической эффективности.

#### **Список цитирования**

Barrett FS, Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin. *J Psychopharmacol.* 2015; 29(11):1182-90

Bogenschutz MP et al., Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol.* 2015; 29(3):289-99

Carhart-Harris et al., Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl).* 2018; 235(2):399-408

Carhart-Harris RL et al., Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal

neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113(17):4853-8

Carhart-Harris RL et al., Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep*. 2017;7(1):13187

Carhart-Harris RL et al., Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3(7):619-27

Davis AK et al., The epidemiology of 5-Methoxy-N, N-Dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) use: Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption. *J Psychopharmacol*. 2018 Jul;32(7):779-792

Garcia-Romeu A, Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Curr Drug Abuse Rev*. 2014;7(3):157-64

Gasser P et al., Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis*. 2014; 202(7):513-20

Griffiths RR et al., Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2016; 30(12):1181-1197

Jensen SE, A treatment program for alcoholics in a mental hospital. *Q J Stud Alcohol*. 1962; 23:315-20

Johnson MW et al., Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017; 43(1):55-60

Johnson MW et al., Pilot study of the 5-HT<sub>2A</sub>R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol*. 2014; 28(11):983-92

MacLean JR et al., The use of LSD-25 in the treatment of alcoholism and other psychiatric problems. *Q J Stud Alcohol*. 1961; 22:34-45

Moreno et al., Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(11):1735-40

Pahnke WN et al., LSD-assisted psychotherapy with terminal cancer patients. In: *Psychedelic drugs. Proceedings of a Hahnemann Medical College and Hospital Symposium*. Editors: Richard E. Hicks, Paul Jay Fink, Van Buren O. Hammett. Grune & Stratton, New York/London 1969, pp.33-42

Palhano-Fontes F et al., Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomised placebo-controlled trial. *bioRxiv* 103531. 2017; doi: <https://doi.org/10.1101/103531>

Palhano-Fontes F et al., The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118143

Roseman L et al., Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol*. 2018; 8:974

Ross S et al., Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2016; 30(12):1165-1180

Unger SM, Mescaline, LSD, Psilocybin, and Personality Change. *Psychiatry*. 1963;

26:111-25

[https://erowid.org/chemicals/5meo\\_dmt/5meo\\_dmt\\_dose.shtml](https://erowid.org/chemicals/5meo_dmt/5meo_dmt_dose.shtml), accessed March 1, 2018.

[https://erowid.org/chemicals/5meo\\_dmt/5meo\\_dmt\\_effects.shtml](https://erowid.org/chemicals/5meo_dmt/5meo_dmt_effects.shtml), accessed March 1, 2018

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. 5-Метокси-N, N-диметилтриптамин (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении пациента, которому лицензированный специалист поставил диагноз клинической депрессии в соответствии с принятой медицинской практикой.

2. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п.1, где расстройство диагностируют в соответствии с Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5), опубликованным Американской ассоциацией психиатров.

3. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1 или 2, где пациент страдает умеренной или тяжелой клинической депрессией, на что указывает оценка 20 или больше по шкале Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS), или оценка 17 или большей по Шкале Гамильтона для оценки депрессии из 17 пунктов (HAM-D).

4. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п.3, где пациент страдает тяжелой клинической депрессией, на что указывает оценка по шкале MADRS, равная 35 или больше, или оценка по шкале HAM-D, равная 25 или больше.

5. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1-4, где у пациента диагностирована резистентная к лечению форма клинической депрессии.

6. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1-5, где пациент страдает, кроме того, суицидальными идеями.

7. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 6, где пациент страдает суицидальными идеями с намерением действовать.

8. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1-7, где пациент находится в грозящей опасности самоубийства.

9. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1-8, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в дозе или по схеме дозирования, которые вызывают у пациента пиковое психоделическое переживание.

10. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1-9, где вводят дозировку от примерно 4 мг до примерно 20 мг 5-MeO-DMT, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимолярные количества фармацевтически приемлемой соли.

11. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1-9, где дозировка составляет примерно 6 мг; или примерно 12 мг; или примерно 18 мг, или где вместо 5-MeO-DMT вводят эквимолярные количества фармацевтически приемлемой соли.

12. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1-10, где 5-MeO-DMT или его соль вводят в первом дозированном количестве для первого введения; и 5-MeO-DMT или его соль вводят от нуля до шести последующих введений; при этом при каждом последующем введении используют дозируемое количество выше, чем при предыдущем введении, если только пациент не испытывает



пиковых психоделических переживаний.

13. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1-12, где 5-МеО-DMT вводят в дозировке от примерно 2 мг до примерно 8 мг для первого введения, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 8 мг до примерно 14 мг для второго приема, и затем увеличивают, если только пациент уже не испытал пиковые психоделические переживания, до дозировки от примерно 14 мг до примерно 20 мг для третьего введения, или где вместо 5-МеО-DMT вводят эквимолярные количества фармацевтически приемлемой соли.

14. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 13, где первая дозировка 5-МеО-DMT составляет примерно 6 мг, вторая дозировка 5-МеО-DMT составляет примерно 12 мг, и третья дозировка 5-МеО-DMT составляет примерно 18 мг; или где вместо 5-МеО-DMT вводят эквимолярные количества фармацевтически приемлемой соли.

15. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп. 12-14, где интервал между двумя введениями составляет не менее 1 часа и не более 24 часов, например, примерно от 2 до 4 часов.

16. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп. 9-15, где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки в каждой из четырех подшкал (мистическая, позитивное настроение, выход за пределы времени и пространства и неизъяснимость) из 30 пунктов отредактированного Опросника мистических переживаний (MEQ30) или определяют по достижению, по меньшей мере, 60% максимально возможной оценки измерения Океанической безграничности (OBN) из опросника Измененных состояний сознания (ASC), или определяют по достижению Общей оценки по Опроснику пикового психоделического переживания (PPEQ) не менее 75.

17. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 16, где возникновение пикового психоделического переживания определяют по достижению Общей оценки по Опроснику пиковых психоделических переживаний (PPEQ) не менее 75.

18. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предшествующих пунктов, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят ингаляцией.

19. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 18, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме аэрозоля, содержащего (а) фармацевтически приемлемый газ; (b) аэрозольные частицы 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-МеО-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, где аэрозоль имеет массовую плотность аэрозольных частиц от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л.

20. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 19, где аэрозоль получают а) воздействием тепловой энергией на тонкий слой 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, сконфигурированный на твердом носителе, и б) пропусканием воздуха над тонким слоем с образованием аэрозольных частиц.

21. 5-МеО-DMT для применения по пп.18-20, где 5-МеО-DMT используют в форме свободного основания.

22. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп. 18-21, где дозированное количество 5-МеО-DMT или фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту, вводят ингаляцией с одним вдохом.

23. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1-22, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по Шкале общего впечатления врача об улучшении состояния (CGI-I) или по Шкале общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I) возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

24. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп. 1-23, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

25. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1-24, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

26. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп. 1-25, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по оценке «значительно улучшился» по шкале CGI-I или шкале PGI-I, сохраняется, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

27. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1-26, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 50% улучшению оценок MADRS или HAM-D, по сравнению с соответствующими оценками до лечения, возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

28. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1-27, где ремиссия депрессивных симптомов, оцениваемая по оценке MADRS, равной или меньше 10, или по оценке HAM-D, равной или меньше 7, возникает не позднее, чем примерно через 2 часа после последнего введения 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

29. 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1-28, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 50% улучшению

оценок MADRS или HAM-D, по сравнению с соответствующими оценками до лечения, сохраняется, по меньшей мере, до 6 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

30. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп. 1-29, где имеется клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 75% улучшению оценок MADRS или HAM-D по сравнению с соответствующими оценками до лечения, на 7 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

31. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп. 1-30, где у пациента наблюдается ремиссия депрессивных симптомов, оцениваемая по оценке MADRS, равной или меньше 10, или по оценке HAM-D, равной или меньше 7, на 7 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

32. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1-31, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 50% улучшению оценок MADRS или HAM-D, по сравнению с соответствующими оценками до лечения, сохраняется, по меньшей мере, до 14 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

33. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп. 1-32, где имеется клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 75% улучшению оценок MADRS или HAM-D по сравнению с соответствующими оценками до лечения, на 14 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

34. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп. 1-33, где у пациента наблюдается ремиссия депрессивных симптомов, оцениваемая по оценке MADRS, равной или меньше 10, или по шкале HAM-D, равной или меньше 7, на 14 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

35. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп. 1-34, где клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 50% улучшению оценок MADRS или HAM-D, по сравнению с соответствующими оценками до лечения, сохраняется, по меньшей мере, до 28 дней после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

36. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп. 1-35, где имеется клинический ответ, оцениваемый, по меньшей мере, по 75% улучшению оценок MADRS или HAM-D по сравнению с соответствующими оценками до лечения, на 28 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

37. 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп.1-36, где у пациента наблюдается ремиссия депрессивных симптомов, оцениваемая по оценке MADRS, равной или меньше 10, или по оценке HAM-D, равной или меньше 7, на

28 день после последнего введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.