

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292427 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.27

(51) Int. Cl. *A61K 9/12* (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.02.24

(54) АЭРОЗОЛЬ, СОДЕРЖАЩАЯ 5-МЕТОКСИ-N,N-ДИМЕТИЛТРИПТАМИН

(31) 20159161.7

(72) Изобретатель:

(32) 2020.02.24

Тервей Тайс (DE)

(33) EP

(74) Представитель:

(86) PCT/EP2021/054502

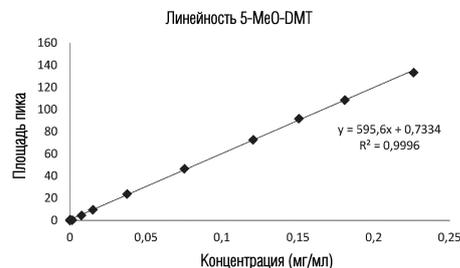
Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2021/170614 2021.09.02

(71) Заявитель:

ГХ РИСЕРЧ АЙРЛЕНД ЛИМИТЕД
(IE)

(57) Предложены аэрозоли 5-метокси-N,N-диметилтриптамина (5-MeO-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, которые применяют для введения пациенту ингаляционным путем. Аэрозоли имеют массовую плотность аэрозольных частиц в диапазоне от примерно 0,5 мг/л до примерно 12,5 мг/л.



A1

202292427

202292427

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575316EA/032

АЭРОЗОЛЬ, СОДЕРЖАЩАЯ 5-МЕТОКСИ-N,N-ДИМЕТИЛТРИПТАМИН

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к лекарственным аэрозолям. Более конкретно, изобретение относится к аэрозолям 5-метокси-N, N-диметилтриптамина (5-МеО-DMT) или его фармацевтически приемлемой соли, которые пригодны для введения пациенту ингаляционным путем, где 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемая соль доставляется пациенту системно через легкие.

Уровень техники

5-МеО-DMT представляет собой встречающийся в природе серотонинергический триптамин, который действует как агонист рецепторов 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A}. 5-МеО-DMT и композиции, содержащие 5-МеО-DMT помимо других активных компонентов, имеют долгую историю использования для развлечения, где их способность вызывать сильно измененные состояния сознания (включая эйфорию, транс, выход за пределы времени и пространства, духовные переживания, растворение самоограничений или даже околосмертные переживания; так называемые «психоделические» эффекты) применялись в духовном контексте или в контексте самоисследования.

Наиболее часто описываемый способ введения 5-МеО-DMT в развлекательном контексте представляет собой вдыхание в легкие «паров», содержащих 5-МеО-DMT, что в конечном итоге приводит к абсорбции 5-МеО-DMT в кровотоку и системному распределению. «Пары», содержащие 5-МеО-DMT, чаще всего образуются при воздействии высоких температур на материалы, содержащие 5-МеО-DMT, в течение более длительного периода времени, например, в стеклянных трубках с использованием зажигалки.

Основываясь на его фармакологической активности, в последнее время появился интерес к потенциальному медицинскому применению 5-МеО-DMT, например, к изучению потенциальных медицинских применений в клинических испытаниях на людях. Для такого использования в клинических испытаниях на людях и для потенциального использования в одобренном медицинском продукте для лечения пациентов требуется введение 5-МеО-DMT высокой чистоты.

Вышеописанное «испарение» непригодно для любого медицинского применения. Он не позволяет вводить определенные количества 5-МеО-DMT. Во многих случаях даже точное содержание 5-МеО-DMT в материале, подвергнутом «испарению», и его чистота неизвестны.

Доля 5-МеО-DMT, которая «испаряется», также неизвестна, а свойства «паров» плохо определены.

Кроме того, как указано выше, условия, применяемые в настоящее время в развлекательном контексте, включают воздействие на 5-МеО-DMT неопределенно высоких температур в течение более длительного периода времени. Это вызывает

образование продуктов термической деградации 5-MeO-DMT, которые также вдыхаются. Такие продукты разложения обладают неизвестными фармакологическими эффектами и потенциально вредны. Они также вызывают резкий вкус. Еще одним недостатком условий, применяемых в настоящее время в развлекательном контексте для образования «паров» 5-MeO-DMT, является то, что вдыхание этих «паров» часто может привести к кашлю, что мешает потреблению всей таргетной дозы 5-MeO-DMT за один вдох и ограничивает продолжительность воздействия 5-MeO-DMT на ткани легких и, следовательно, его абсорбцию.

Каждая из этих проблем по отдельности и в комбинации способствует неэффективной и непредсказуемой системной доставке 5-MeO-DMT, что неприемлемо в контексте потенциального использования 5-MeO-DMT в качестве лекарственного средства, поскольку может привести к субоптимальной клинической эффективности и повышенному риску побочных эффектов. Для потенциальных медицинских применений, например, для использования в клинических испытаниях на людях или для использования в одобренном медицинском продукте для лечения пациентов, важно предоставить пациенту полную или почти полную таргетную дозу 5-MeO-DMT за одну ингаляцию (т. е. в пределах одного глубокого вдоха), потому что начало психоделических эффектов настолько быстрое, что пациент часто не может точно выполнить вторую ингаляцию (т. е. сделать второй глубокий вдох). 5-MeO-DMT должен предоставляться в хорошо контролируемых, стандартизированных и воспроизводимых условиях. Это не рассматривалось в известном уровне техники.

В то время как термически генерируемые конденсационные аэрозоли некоторых лекарственных средств и устройства для доставки таких аэрозолей были описаны, например, в US 7,090,830 B2, EP1389098B1 и US 8,955,512 B2, эти патенты не описывают и не предлагают аэрозоли, содержащие 5-MeO-DMT. Для протестированных соединений сообщается о сильно различающихся результатах по количеству продуктов разложения (например, количество продуктов разложения составляет от более 80% до менее 1%), по выходу (например, выход от менее 25% до более чем 90%) и по физическим свойствам (таким как массовый медианный аэродинамический диаметр) образующихся аэрозолей.

На этом фоне сохраняется потребность в воспроизводимом способе введения 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, путем ингаляции. В частности, существует потребность в аэрозоле 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, имеющем подходящую массовую плотность аэрозольных частиц, чтобы терапевтически эффективную дозу аэрозоля можно было вводить пациенту посредством однократной ингаляции.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к аэрозолю, содержащему (a) 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,

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.

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

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

Аэрозольные частицы, предпочтительно, содержат 5-МеО-DMT в форме свободного основания.

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

Аэрозоль может быть образован а) воздействием тепловой энергии на тонкий слой 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, нанесенный на твердую подложку, и b) пропусканием воздуха над тонким слоем 5-МеО-DMT для получения 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 около 0,1 мкм до около 10 мкм, в частности, в диапазоне от около 0,3 мкм до около 7,5 мкм.

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

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

Аэрозольные частицы могут содержаться в объеме, равном или меньше примерно 3 литров, таком как объем от примерно 1,5 до примерно 2 литров, в частности, в объеме от примерно 2 до примерно 3 литров. Аэрозоль предназначен, в частности, для использования в терапии. Предпочтительно его доставляют пациенту посредством однократной ингаляции.

Описание чертежей

На фигуре 1 представляет собой диаграмму, полученную путем нанесения площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ, к от концентрации 5-МеО-DMT в образце.

На фигуре 2 показан импактор нового поколения (NGI) USP <601>, аппарат 6.

На фигуре 3 показан типовой аппарат для отбора проб дозы USP <601>, аппарат А.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение предлагает 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемую соль в форме, подходящей для ингаляции в медицинском контексте. Изобретение, в частности, предлагает 5-МеО-DMT и его фармацевтически приемлемые соли в форме аэрозолей. Эти аэрозоли имеют подходящую массовую плотность аэрозольных частиц, так что терапевтически эффективную дозу аэрозоля можно вводить пациенту посредством однократной ингаляции.

Аэрозоли, используемые в настоящем изобретении, могут быть получены с использованием тепловой энергии. При использовании тепловой энергии для образования аэрозоля соединения, очень трудно предсказать, какие условия подходят для безопасного, эффективного и предсказуемого распыления, в частности, если аэрозоль должен использоваться 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 которому подвергается соединение (определяется температурой и продолжительностью воздействия), и d) объем воздуха, вводимого для создания аэрозоля (определяется скоростью потока и продолжительностью воздушного потока).

В общем смысле настоящее изобретение предлагает композиции и способы для безопасной, эффективной и предсказуемой системной доставки 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли пациенту путем ингаляции. В контексте технической проблемы, «безопасная» означает, что аэрозольные частицы должны содержать лишь очень небольшое количество примесей и продуктов разложения 5-МеО-DMT, «эффективная» означает, что доза распыляется до определенной степени и, предпочтительно, почти полностью или полностью, что аэрозоль имеет желательные физические свойства для системной доставки 5-МеО-DMT или его фармацевтически приемлемой соли через легкие, в основном за счет абсорбции в легочных альвеолах, и что аэрозоль может вдыхаться пациентом в при однократной ингаляции (т. е. за один глубокий вдох), и «предсказуемая» означает, что не должно быть почти никаких изменений в количестве продуктов разложения, в степени аэрозолизации и в физических свойствах аэрозоля.

В более конкретном смысле, настоящее изобретение предлагает конкретные параметры для а) дозированного количества 5-МеО-DMT, б) морфологического состояния, в котором 5-МеО-DMT становится доступным для аэрозолизации, с) количества тепловой энергии, которая воздействует на 5-МеО-DMT, и d) объема воздуха, вводимого для создания аэрозоля 5-МеО-DMT.

Изобретатель понял, что безопасная, эффективная и предсказуемая системная доставка 5-МеО-DMT пациенту может быть достигнута путем предоставления 5-МеО-DMT в форме аэрозоля. Аэрозоль по изобретению содержит определенную массу 5-МеО-

DMT на единицу объема, с определенным массовым медианным аэродинамическим диаметром и определенным максимальным количеством примесей, таких как продукты разложения 5-MeO-DMT. Аэрозоль вводят ингаляцией в легкие, предпочтительно, за одну ингаляцию.

Подходящий аэрозоль может быть получен путем: а) предоставления терапевтически эффективных количеств 5-MeO-DMT в виде тонкого слоя на твердую подложку, б) воздействия на тонкий слой 5-MeO-DMT повышенных контролируемых температур в течение короткого времени, и с) предоставления регулируемого количества воздуха, чтобы образовался аэрозоль.

Настоящее изобретение предлагает композиции и способы получения аэрозолей, содержащих 5-MeO-DMT, пригодных для ингаляционной терапии пациентов, где терапевтически эффективная дозировка 5-MeO-DMT, содержащаяся в композиции, полностью или почти полностью распыляется, частицы аэрозоля содержат только очень небольшое количество примесей и продуктов разложения 5-MeO-DMT, аэрозоль имеет желаемые физические свойства для системной доставки 5-MeO-DMT через легкие, главным образом за счет абсорбции в дыхательных легочных альвеолах, и аэрозоль может вдыхаться пациентом за один вдох, с ограниченной вариабельностью степени аэролизации, количества продуктов разложения и физических свойств аэрозоля, все из которых не были достигнуты в известном уровне техники.

Определения

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

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

Используемый в контексте настоящего изобретения, если не указано иное, 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» описывается в контексте настоящего изобретения, то это относится к количеству продуктов разложения 5-MeO-DMT, присутствующих в образце, деленному на количество 5-MeO-DMT плюс продуктов разложения MeO-DMT, присутствующих в образце, умноженных на 100%, т. е. (сумма количеств всех продуктов разложения 5-MeO-DMT, присутствующих в образце) / ((количество 5-MeO-DMT, присутствующего в образце) + (сумма количеств всех

продуктов разложения 5-МеО-DMT, присутствующих в образце)) x 100%.

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

При использовании в контексте настоящего изобретения, если не указано иное, термин «чистота» относится к 100% минус доля всех продуктов разложения 5-МеО-DMT и всех других присутствующих примесей, т.е. $(100\% - (\text{Сумма количеств всех присутствующих продуктов разложения 5-МеО-DMT} + \text{сумма количеств всех других присутствующих примесей}) / (\text{количество присутствующего 5-МеО-DMT} + \text{сумма количеств всех присутствующих продуктов разложения 5-МеО-DMT} + \text{сумма количеств всех других присутствующих примесей})) \times 100\%$.

В контексте настоящего изобретения, «пациент», подлежащий лечению, представляет собой человека, у которого в соответствии с принятой медицинской практикой лицензированный специалист (например, врач) диагностировал заболевание, нарушение или состояние, и которые могут обращаться за лечением или нуждаться в нем, требуют лечения, получают лечение или будут получать лечение.

При использовании в контексте настоящего изобретения, если не указано иное, термины «лечить» и «лечение» и «терапия» должны включать ведение и уход за пациентом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением, и включает введение соединений и способов по настоящему изобретению для облегчения признаков и/или симптомов или устранения заболевания, состояния или нарушения.

При использовании в контексте настоящего изобретения, если не указано иное, термин «терапевтически эффективное количество» означает количество активного соединения или фармацевтического ингредиента, которое вызывает клинический ответ у пациента, который включает облегчение признаков и/или симптомов заболевания, состояния или нарушения, подлежащего лечению.

При использовании в контексте настоящего изобретения, если не указано иное, термин «введение» означает введение некоторого количества, которое может быть заданным количеством, активного соединения или фармацевтического ингредиента пациенту посредством ингаляции в легкие.

При использовании в контексте настоящего изобретения, если не указано иное, термины «доза» и «дозировка» и «дозированное количество» означают количество активного соединения или фармацевтического ингредиента, которое вводят пациенту при индивидуальном введении.

В контексте настоящего изобретения, если не указано иное, термин «массовый медианный аэродинамический диаметр» (MMAD) представляет собой диаметр, при котором 50% частиц, присутствующих в аэрозоле, больше этого расчетного диаметра, и 50% меньше.

Используемый в контексте настоящего изобретения, если не указано иное, термин

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

Используемый в контексте настоящего изобретения, если не указано иное, термин «скорость образования частиц аэрозоля» относится к аэрозольной массе 5-MeO-DMT в единицу времени аэролизации.

Следует отметить, что в этом описании, когда указаны диапазоны, такие как «от примерно 1 мг до примерно 25 мг», изобретатель рассматривает все дискретные значения в пределах этого диапазона, некоторые из которых специально упоминаются, но не все - просто для краткости.

В аспекте композиции по настоящему изобретению, композиция для доставки терапевтически эффективного количества 5-MeO-DMT содержит аэрозоль, где аэрозоль образован путем а) воздействия на тонкий слой 5-MeO-DMT, сконфигурированный на твердой подложке, тепловой энергии и б) пропускания воздуха над тонким слоем 5-MeO-DMT; где указанный аэрозоль имеет одну или несколько из следующих характеристик: 1) он содержит аэрозольные частицы, характеризующиеся массовым медианным аэродинамическим диаметром менее 3 микрон, 2) он содержит аэрозольные частицы, характеризующиеся содержанием примесей менее 1% масс., и менее 0,5% продуктов деградации 5-MeO-DMT, 3) он может быть доставлен пациенту с помощью одной ингаляции.

В аспекте способа по настоящему изобретению, терапевтически эффективное количество 5-MeO-DMT доставляется пациенту ингаляционным путем. Способ включает: а) воздействие тепловой энергии на тонкий слой 5-MeO-DMT, сконфигурированный на твердой подложке, и б) пропускание воздуха над тонким слоем 5-MeO-DMT; где указанный аэрозоль имеет одну или несколько из следующих характеристик: 1) он содержит аэрозольные частицы, характеризующиеся массовым медианным аэродинамическим диаметром менее 3 микрон, 2) он содержит аэрозольные частицы, характеризующиеся содержанием примесей менее 1% масс., и менее 0,5% масс. продуктов деградации 5-MeO-DMT, 3) он может быть доставлен пациенту с помощью одной ингаляции.

В аспектах композиции, способа и набора по настоящему изобретению, образование аэрозольных частиц, характеризующихся массовым медианным аэродинамическим диаметром менее 3 микрон, с менее чем 1% масс. примесей и менее чем 0,5% масс. продуктов разложения лекарственного средства 5-MeO-DMT в объеме аэрозоля, который может быть доставлен пациенту при одной ингаляции, достигается путем определения а) дозированного количества 5-MeO-DMT, содержащегося в тонком слое 5-MeO-DMT, б) толщины тонкого слоя 5-MeO-DMT, в) тепловой энергии, которой подвергается тонкий слой 5-MeO-DMT (определяется температурой и продолжительностью воздействия), и d) общего количества воздуха, которое проходит над тонким слоем 5-MeO-DMT (определяется скоростью воздушного потока и длительностью воздушного потока).

Предпочтительно, в аспектах композиции, способа и набора по настоящему изобретению, тонкий слой 5-МеО-DMT подвергается воздействию тепловой энергии через воздух, проходящий над тонким слоем, и в этом случае этот воздух нагревается. Нагретый воздух, проходящий над тонким слоем, может иметь температуру в диапазоне от примерно 180°C до примерно 260°C. Воздух, проходящий над тонким слоем, может, в частности, иметь температуру около 210°C.

Альтернативно, в аспектах композиции, способа и набора по настоящему изобретению, тонкий слой 5-МеО-DMT подвергается воздействию тепловой энергии через твердую подложку, и в этом случае воздух, проходящий над тонким слоем, не нагревается, а твердая подложка нагревается. Нагретая твердая подложка может иметь температуру в диапазоне от примерно 180°C до примерно 420°C.

Предпочтительно в аспектах композиции, способа и набора по настоящему изобретению, 5-МеО-DMT, используемый для формирования тонкого слоя на твердой подложке, является высокочистым, с чистотой, по меньшей мере, 99%, предпочтительно, по меньшей мере, 99,5%.

Предпочтительно, в аспектах композиции, способа и набора по настоящему изобретению, доза 5-МеО-DMT, содержащаяся в тонком слое 5-МеО-DMT, нанесенном на твердую подложку, 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. Применяемые 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 которые нанесен 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 порами (например, размером менее 1,0 мм). Предпочтительно, твердые подложки обеспечивают большое отношение поверхности к объему (например, более 100 на метр) и большое отношение поверхности к массе (например, более 1 см² на грамм).

Твердая подложка одной формы также может трансформироваться в другую форму с другими свойствами. Например, плоский лист толщиной 0,25 мм имеет отношение поверхности к объему приблизительно 8000 на метр. Скручивание 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 создания прочных подложек используют различные материалы. Классы таких материалов включают, без ограничения, металлы, неорганические материалы, углеродсодержащие материалы и полимеры. Ниже приведены примеры классов материалов: алюминий, серебро, золото, нержавеющая сталь, медь и вольфрам; диоксид

кремния, стекло, кремний и оксид алюминия; графит, пористый углерод, углеродные нити и углеродный войлок; политетрафторэтилен и полиэтиленгликоль. Также используются комбинации материалов и варианты материалов с покрытием.

Если в качестве твердой подложки используют алюминий, подходящим материалом является алюминиевая фольга. Примеры диоксида кремния, оксида алюминия и материалов на основе кремния включают амфорный диоксид кремния S-5631 (Sigma, St. Louis, Mo.), BCR171 (окись алюминия с определенной площадью поверхности более $2 \text{ м}^2/\text{г}$ от Aldrich, St. Louis, Mo.) и кремниевую пластину, используемую в полупроводниковой промышленности. Углеродные нити и войлок можно приобрести в компании American Kynol, Inc., New York, N.Y.

Предпочтительно толщина тонкого слоя 5-MeO-DMT, нанесенного на твердую подложку, 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 в аспектах композиции, способа и набора по настоящему изобретению, общее количество воздуха, проходящего через тонкий слой 5-MeO-DMT, определяется скоростью потока от примерно 6 литров в минуту до примерно 80 литров в минуту, например, 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 воздушного потока выбирают таким образом, чтобы общий объем аэрозоля не превышал примерно 3 литров, предпочтительно, от примерно 2 литров до 3 литров. Например, при скорости воздушного потока примерно 6 литров в минуту продолжительность воздушного потока должна быть менее примерно 30 секунд. Полезная удельная скорость и продолжительность воздушного потока составляет примерно 12 литров в минуту и примерно 15 секунд, что приводит к объему аэрозоля примерно 3 литра. Другая полезная удельная скорость и продолжительность воздушного потока составляет 10 литров в минуту и примерно 15 секунд, что приводит к объему аэрозоля примерно 2,5 литра. Другая полезная удельная скорость и продолжительность воздушного потока составляет 8 литров в минуту и примерно 15 секунд, что приводит к объему аэрозоля примерно 2 литра. Другая полезная удельная скорость и продолжительность воздушного потока составляет 10 литров в минуту и примерно 12 секунд, что приводит к объему аэрозоля примерно 2 литра.

Скорость образования аэрозоля превышает 0,1 мг/сек.

В аспектах композиции, способа и набора по настоящему изобретению, аэрозоль имеет массовую плотность частиц аэрозоля 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.

В аспектах композиции, способа и набора по настоящему изобретению, аэрозольные частицы 5-MeO-DMT характеризуются массовым медианным аэродинамическим диаметром менее 3 микрон и более 0,1 микрона, предпочтительно,

менее 2,5 микрона и более 0,1 микрона, наиболее предпочтительно, менее 2 микрон и более 0,1 микрона.

В аспектах композиции, способа и набора по настоящему изобретению, аэрозольные частицы 5-МеО-DMT характеризуются содержанием примесей менее 1% масс., предпочтительно, менее 0,5% масс. примесей. В аспектах композиции, способа и набора по настоящему изобретению, аэрозольные частицы 5-МеО-DMT характеризуются менее 0,5% масс. продуктов разложения 5-МеО-DMT, предпочтительно, менее 0,2% масс. продуктов разложения 5-МеО-DMT.

В конкретном аспекте композиции по настоящему изобретению, композиция для доставки терапевтически эффективного количества 5-МеО-DMT содержит аэрозоль, где аэрозоль образуется путем а) обработки дозированного количества 12 мг 5-МеО-DMT, сконфигурированного в виде тонкого слоя толщиной менее 5 микрон на твердой подложке, при температуре 210°C путем пропускания нагретого воздуха над тонким слоем в течение 15 секунд; где указанный аэрозоль обладает одной или несколькими из следующих характеристик: 1) он содержит аэрозольные частицы, характеризующиеся массовым медианным аэродинамическим диаметром менее 3 микрон, 2) он содержит аэрозольные частицы, характеризующиеся содержанием примесей менее 1% и менее 0,5% масс. продуктов разложения 5-МеО-DMT, 3) он может быть доставлен пациенту через одну ингаляцию.

Специалист в данной области техники, зная характеристики аэрозоля и условия образования аэрозоля, определенные в настоящем изобретении, может определить подходящие устройства или системы для испарения, которые обеспечивают требуемые характеристики аэрозоля. Примеры таких подходящих устройств или систем для vaporization включают, например, систему испарения Volcano Medic с соответствующими дозирующими капсулами с подушкой для капель (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).

Образовавшийся аэрозоль может быть собран в баллон и вдыхаться пациентом из баллона.

Примеры

Пример 1. Получение и введение аэрозоля 5-МеО-DMT

Система испарения Volcano Medic

Аэрозоль 5-МеО-DMT получают путем испарения лекарственного средства с помощью системы испарения Volcano Medic (Storz & Bickel, Germany). Аппарат состоит из генератора горячего воздуха и съемного баллона с клапаном, из которого пациент вдыхает аэрозоль. Генератор горячего воздуха может создавать регулируемую температуру в диапазоне от примерно 40°C до примерно 210°C со скоростью воздушного потока примерно 12 литров в минуту. Центральной частью устройства является дозирующая капсула, на которую наносят соответствующие дозы 5-МеО-DMT в растворе

этанола и которая затем помещается в наполнительную камеру устройства, где нагревается горячим воздухом. Дозирующие капсулы содержат небольшой диск из плотно упакованной проволочной сетки из нержавеющей стали (называемый подушкой для капель или подушкой для жидкости). В дне и крышке дозирующих капсул имеются отверстия, обеспечивающие доступ воздуха через дозирующие капсулы. Дозирующие капсулы и подушка для капель имеют следующие характеристики, основанные на измерениях 10 капсул с образцами:

Пример 1, Таблица 1. Характеристики дозирующих капсул и подушек для капель.

| Элемент | Среднее (стандартное отклонение) ¹ |
|---|---|
| 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 (масса) | 236,3 мг (2,6 мг) |
| Дозирующая капсула с крышкой (масса) | 361,9 мг (2,6 мг) |
| Дозирующая капсула с крышкой и подушкой для капель (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 (масса) | 125,6 мг (0,8 мг) |
| Количество отверстий (крышка) | 33 (0) |
| Количество отверстий (дно дозирующей капсулы) | 33 (0) |
| Диаметр отверстий в крышке и основании | 1138 мкм (57 мкм) |
| Подушка для капель (масса) | 961,9 мг (52,2 мг) |
| Проволока из нержавеющей стали в подушке для капель (диаметр) | 113 мкм (12 мкм) |
| Проволока из нержавеющей стали в подушке для капель (длина) | 1062,0 см (55,8 см) |
| Проволока из нержавеющей стали в подушке для капель (расчетная площадь поверхности) | 37,78 см ² (1,99 см ²) |
| Коэффициент массы/длины подушки для капель (мг/см) | 0,906 (0,013) |

Все измерения показывают среднее значение и стандартное отклонение для измерений 10 капсул, за исключением диаметра отверстий в крышке и дне, который основан на 40 измерениях на 2 капсулах, и диаметра проволоки из нержавеющей стали в

подушке для капель, который основан на 40 измерениях в разных местах на проволоке из нержавеющей стали.

Создание и введение аэрозоля 5-MeO-DMT

Стадия 1. Исходный раствор свободного основания 5-MeO-DMT в 100% этаноле готовят в мерной колбе таким образом, чтобы таргетная доза свободного основания 5-MeO-DMT, подлежащая введению пациенту путем ингаляции, содержалась в объеме раствора 200 мкл. Типовые таргетные дозы составляют от 1 мг до 25 мг 5-MeO-DMT. Например, для таргетной дозы 18 мг 5-MeO-DMT, 90 мг 5-MeO-DMT растворяют в 100% этаноле до конечного объема раствора 1 мл. Затем аликвоты маточного раствора можно хранить во флаконах до дальнейшего использования.

Стадия 2: 200 мкл раствора переносят в дозирующую капсулу, содержащую подушку для капель (Storz & Bickel, Germany), после чего дозирующую капсулу закрывают крышкой.

Стадия 3: Дозирующую капсулу, наполненную этанольным раствором 5-MeO-DMT, переносят в наполнительную камеру первого испарителя Volcano Medic, предварительно нагретого до температуры, установленной на уровне 55°C. Затем включают поток воздуха испарителя на 60 секунд с заданной скоростью примерно 12 л/мин. Нагретый воздух будет проходить через дозирующую капсулу, позволяя этанолу испаряться, где таргетная доза 5-MeO-DMT остается в капсуле в виде тонкого слоя, покрывающего проволочную сетку из нержавеющей стали. Точное приготовление дозирующей капсулы можно подтвердить, продемонстрировав, что конечное увеличение массы капсулы по сравнению с массой пустой капсулы соответствует таргетной дозе 5-MeO-DMT.

Стадия 4: Подготовленную дозирующую капсулу извлекают из наполнительной камеры. Затем ее переносят в наполнительную камеру второго испарителя Volcano Medic, предварительно нагретого до температуры 210°C, и поток воздуха включают, по меньшей мере, на 5 минут, и затем отключают непосредственно перед переносом. Ингаляционный баллон с клапаном (Storz & Bickel, Germany) монтируют на патрубок заправочной камеры, заправочную камеру плотно закрывают и сразу после этого ровно на 15 секунд включают поток воздуха с заданной скоростью потока примерно 12 л/мин, и затем отключают. Это позволяет полной дозе 5-MeO-DMT распылиться и распределиться примерно в 3 литрах воздуха в ингаляционном баллоне. Точное распыление 5-MeO-DMT может быть подтверждено демонстрацией того, что масса капсулы вернулась примерно к своей первоначальной массе.

Стадия 5: Затем баллон отсоединяют от наполнительной камеры, что автоматически закрывает клапан. После прикрепления мундштука к баллону, аэрозоль готов к немедленному введению пациенту или к немедленным аналитическим процедурам.

Стадия 6: Чтобы подготовиться к введению, пациента просят сначала выполнить 1-2 глубоких вдоха с полным выдохом, закончив эту последовательность глубоким выдохом. Затем, плотно прижимая мундштук к губам, за один вдох вдохнуть полный

объем ингаляционного баллона, задерживая дыхание на 10 ($\pm 2,5$) секунд, после чего сделать нормальный выдох. После завершения процедуры ингаляции пациенту предлагают лечь.

Пример 2. Загрузка дозирующих капсул 5-МеО-DMT и определение распыленной дозы

Три экземпляра дозирующих капсул с целевой дозировкой 5-МеО-DMT 2 мг и 18 мг получают, как описано в примере 1, 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, исходную массу пустых капсул вычитают из массы капсул после 3 стадии, подтверждая, что примерно 94% целевой дозы 5-МеО-DMT нанесено на капсулы с минимальной вариабельностью (пример 2, таблица 1). Тот факт, что не была достигнута 100% целевая доза, может быть объяснен потерями продукта во флаконах, используемых для хранения исходного раствора 5-МеО-DMT (который имел остаточный объем примерно 2 мкл), и дополнительными потерями в наконечниках пипетки, используемой для переноса раствора из флаконов в капсулы. Однако такие потери можно предотвратить путем пипетирования из большего объема исходного раствора и оптимизации техники пипетирования.

Затем 5-МеО-DMT распыляют из дозирующих капсул, как описано в примере 1, стадии 4 и 5. Для подтверждения точного распыления 5-МеО-DMT из дозирующих капсул, массу после стадии 4 вычитают из массы после стадии 3, подтверждая, что от 96% до 100% загруженной дозы было распылено (пример 2, таблица 1).

Пример 2, таблица 1. Загрузка дозирующих капсул 5-МеО-DMT и последующее распыление.

| | 2 мг - 1 | 2 мг - 2 | 2 мг - 3 | 18 мг - 1 | 18 мг - 2 | 18 мг - 3 |
|------------------------------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Пустая (мг) | 1291,1 | 1312,1 | 1255,5 | 1288,5 | 1225,9 | 1297,4 |
| После стадии 3 (мг) | 1292,9 | 1314,0 | 1257,4 | 1305,4 | 1242,6 | 1314,4 |
| Загруженная доза ¹ (мг) | 1,8 | 1,9 | 1,9 | 17,0 | 16,7 | 17,0 |
| % целевой дозы | 92,0 | 94,0 | 93,0 | 94,3 | 92,9 | 94,3 |
| После стадии 4 | 1291,1 | 1312,1 | 1255,5 | 1289,1 | 1226,5 | 1298,1 |
| Распыленная доза ² (мг) | 1,9 | 1,9 | 1,9 | 16,3 | 16,2 | 16,3 |
| % загруженной дозы | 100,5 | 99,5 | 99,5 | 96,3 | 96,5 | 95,9 |

Масса показана в мг для трех экземпляров дозирующих капсул с целевой дозировкой 5-МеО-DMT 2 мг и 18 мг. ¹Загруженная доза=масса пустой - масса после стадии 3. ²Распыленная доза=масса после стадии 3 - масса после стадии 4.

Вместо определения загрузки дозированных капсул целевой дозой 5-МеО-DMT путем взвешивания дозирующих капсул до и после образования слоя 5-МеО-DMT, альтернативно, загрузку также можно определить путем извлечения лекарственного средства из дозирующей капсулы и измерения количества аналитически.

Вместо определения степени распыления таргетной дозы 5-MeO-DMT из капсул путем взвешивания капсул до и после образования слоя 5-MeO-DMT и снова после распыления, альтернативно, выбрасываемую дозу 5-MeO-DMT можно определить, доставив аэрозоль, содержащий 5-MeO-DMT, в закрытую камеру и аналитически измерив количество 5-MeO-DMT, собранного в камере.

Пример 3. Толщина слоя 5-MeO-DMT

Толщина слоя 5-MeO-DMT, покрывающего проволочную сетку из нержавеющей стали после испарения этанольного растворителя, может быть рассчитана следующим образом: толщина слоя 5-MeO-DMT (мкм) = загрузенная доза 5-MeO-DMT (мг) / [плотность 5-MeO-DMT (мг/см³) × площадь поверхности проволоки (см²)] × 10000. Площадь поверхности проволоки можно рассчитать на основе длины проволоки (которая может быть измерена или рассчитана по массе проволочной сетки) и диаметра проволоки (который можно измерить).

Для дозированных капсул, приготовленных в примере 2, определяют следующую толщину слоя:

Пример 3, таблица 1. Толщина слоя 5-MeO-DMT для дозирующих капсул, приготовленных в примере 2.

| | 2 мг - 1 | 2 мг - 2 | 2 мг - 3 | 18 мг - 1 | 18 мг - 2 | 18 мг - 3 |
|--|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Загруженная доза (мг) ¹ | 1,8 | 1,9 | 1,9 | 17,0 | 16,7 | 17,0 |
| Поверхность проволоки (см ²) | 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 |

¹загруженная доза из примера 2; для расчетов принята плотность 5-MeO-DMT 1100 мг/см³.

Для таргетной загруженной дозы 2 мг толщина слоя 5-MeO-DMT, исходя из средней площади поверхности проволоки 37,78 см², может быть рассчитана как 0,48 мкм; и для таргетной загруженной дозы 20 мг толщина слоя 5-MeO-DMT может быть рассчитана как 4,8 мкм.

Пример 4. Определение скорости образования аэрозольных частиц и массовой плотности аэрозоля 5-MeO-DMT

Скорость образования аэрозольных частиц можно рассчитать следующим образом: Скорость образования аэрозольных частиц = доза аэрозоля / время распыления. Для данных дозы аэрозоля и времени распыления 15 секунд из примера 2 определяют следующую скорость образования аэрозольных частиц:

Пример 4, таблица 1. Скорость образования аэрозольных частиц для дозирующих капсул, приготовленных в примере 2.

| | 2 мг - 1 | 2 мг - 2 | 2 мг - 3 | 18 мг - 1 | 18 мг - 2 | 18 мг - 3 |
|---------------------------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Доза аэрозоля (мг) ¹ | 1,9 | 1,9 | 1,9 | 16,3 | 16,2 | 16,3 |

| | | | | | | |
|--|------|------|------|------|------|------|
| Скорость образования аэрозольных частиц (мг/с) | 0,12 | 0,12 | 0,12 | 1,09 | 1,08 | 1,09 |
|--|------|------|------|------|------|------|

¹Доза аэрозоля из примера 2

Для таргетной дозы аэрозоля 2 мг и времени распыления 15 секунд, скорость образования аэрозольных частиц можно рассчитать как 0,13 мг/с; и для таргетной дозы аэрозоля 20 мг и времени распыления 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=доза аэрозоля/объем аэрозоля. Для данных дозы аэрозоля и объема аэрозоля примерно 3 литра из примера 2 определяют следующую массовую плотность аэрозоля 5-МеО-DMT:

Пример 4, таблица 2. Массовая плотность аэрозоля 5-МеО-DMT для дозирующих капсул, приготовленных в примере 2.

| | | | | | | |
|--|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Масса/доза | 2 мг - 1 | 2 мг - 2 | 2 мг - 3 | 18 мг - 1 | 18 мг - 2 | 18 мг - 3 |
| Доза аэрозоля (мг) ¹ | 1,9 | 1,9 | 1,9 | 16,3 | 16,2 | 16,3 |
| Массовая плотность аэрозоля 5-МеО-DMT (мг/л) | 0,62 | 0,62 | 0,62 | 5,45 | 5,38 | 5,43 |

¹Доза аэрозоля из примера 2

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

Пример 5. Анализ ВЭЖХ для определения чистоты 5-МеО-DMT

Анализ ВЭЖХ разрабатывают для определения чистоты 5-МеО-DMT. Анализ тестируют на линейность и точность. По результатам, способ признан пригодным для использования.

Используют следующие параметры способа:

| | |
|------------------|--|
| Инструмент: | подходящая система ВЭЖХ, оснащенная УФ определением, связанная с системой обработки лабораторных данных. |
| Колонка: | ACE C18 (150 x 4,6 x 3 мкм) |
| Объем впрыска: | 5 мкл |
| Скорость потока: | 0,75 мл/мин |

| | |
|----------------------|--------------------------------|
| Детектор: | УФ на 227 нм |
| Время выполнения: | 25 минут |
| Температура колонки: | 30°C |
| Разбавитель: | метанол |
| Подвижная фаза А: | 0,013 М ацетата аммония в воде |
| Подвижная фаза В: | ацетонитрил |

Пример 5, 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 удержания 5-МеО-DMT: 5,5 мин.

Проверка способа ВЭЖХ на линейность:

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

Пример 5, таблица 2. Тестирование способа ВЭЖХ на линейность

| % номинала | Фактическая концентрация (мг/мл) | Пиковая площадь | | | |
|------------|----------------------------------|-----------------|------------|---------|------|
| | | Иньекция 1 | Иньекция 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 |
| 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 инъекции были в пределах $\pm 2\%$.

Линейность способа ВЭЖХ

Было определено, что % перехвата Y при номинальной концентрации составляет 0,8%. Способ считается линейным, как показано на фигуре 1.

Тестирование способа ВЭЖХ на точность:

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

Пример 5, таблица 3. Тестирование способа ВЭЖХ на точность.

| Точность | Чистота (% площади) |
|----------------|---------------------|
| 1 | 99,21 |
| 2 | 99,02 |
| 3 | 99,18 |
| 4 | 99,21 |
| 5 | 99,17 |
| 6 | 99,17 |
| Среднее | 99,16 |
| CO | 0,07 |
| RSD (%) | 0,07 |

Критерием приемлемости для значений чистоты шести образцов является 1% относительного стандартного отклонения, фактическое показание составляет 0,07%. Поэтому считается, что аналитический способ обладает достаточной точностью.

Пример 6. Оценка чистоты и продуктов разложения аэрозоля 5-МеО-DMT

Дубликаты дозирующих капсул с таргетной дозировкой 5-МеО-DMT 18 мг готовят, как описано в примере 1, 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 пипеткой наносят на подушку для капель в капсулах. Чистота исходного материала 5-МеО-DMT, как определено с помощью ВЭЖХ, составляет 99,605% с тремя незначительными фракциями примесей (пример 6, таблица 1).

Пример 6, таблица 1. Чистота исходного материала 5-МеО-DMT.

| Имя 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 распыляют из дозирующих капсул, как описано в примере 1, стадии 4 и 5, за исключением того, что используют только один испаритель Volcano Medic (т. е. испаритель на стадиях 3 и 4 является одним и тем же, с предварительным нагреванием между приготовлением капсул и образования аэрозоля по инструкции).

Для анализа чистоты аэрозоля, каждый повторный баллон с клапаном, содержащий аэрозоль, соединяют с картриджем для твердофазной экстракции (SPE) (Discovery® DSC-18). Затем применяют вакуум до тех пор, пока баллон полностью не сдувается. В

картридж добавляют 4 аликвоты метанола по 5 мл, и чистые экстракты анализируют с помощью ВЭЖХ. Экстракт 1 дополнительно разбавляют (от 1 мл до 10 мл) для достижения ответа в линейном диапазоне.

Для повтора 1, экстракта 1 (пример 6, таблица 1) обнаружено, что чистота аэрозоля даже выше, чем чистота исходного материала (99,710% против 99,605%), что ранее существовавшие примеси 2 и 3 не поддаются обнаружению, в то время как ранее существовавшая примесь 1 увеличивается лишь минимально (0,206% по сравнению с 0,099%), и что возникает лишь минимальное количество новых продуктов разложения 5-МеО-DMT (продукт разложения 1: 0,039%, продукт разложения 2: 0,044%), при общей доле продуктов разложения 5-МеО-DMT в аэрозоле 0,19% (с учетом дополнительного количества примеси 1). Результаты для другого повтора очень похожи, и результаты для других экстрактов не меняют выводы.

Пример 6, таблица 2. Чистота аэрозоля 5-МеО-DMT, повтор 1, экстракт 1.

| Имя пика | Время удержания (мин) | Площадь (мАЕ*мин) | Относительная площадь (%) |
|-------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| 5-МеО-DMT | 6,096 | 138,196 | 99,710 |
| Примесь 1 ¹ | 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 |

¹Количество примеси 1 увеличивается после распыления, и дополнительное количество примеси 1 также считается продуктом разложения.

В заключение можно сказать, что на основе способов и композиций, описанных в настоящем документе, можно получить аэрозоль высокой степени чистоты с минимальным количеством продуктов разложения.

Пример 7. Клинические данные для ингаляции таргетной дозы 5-МеО-DMT за одну ингаляцию и для быстрой системной абсорбции

Проводят клиническое исследование, в котором 5-МеО-DMT в свободном состоянии (чистота, по меньшей мере, 99%) вводят пациентам с резистентной к терапии клинической депрессией (TRD). Пациенты, набранные в исследование, должны соответствовать диагностическим критериям DSM-5 для однократной или рецидивирующей клинической депрессии и должны были быть резистентными к лечению, оба аспекта оцениваются психиатром или зарегистрированным психологом. В день введения, пациентам вводят однократную дозу 12 мг 5-МеО-DMT путем однократной ингаляции, как описано в примере 1. Пациенты находятся под тщательным наблюдением

в течение 3,5 часов после введения, с дополнительными визитами для последующего наблюдения через 1 день и через 7 дней после дозирования.

В исследование включены два пациента с клинической депрессией. Процедуру ингаляции адекватно выполняют за один вдох оба пациента, и она хорошо переносится без побочных эффектов, связанных с ингаляцией, особенно без кашля. Первые психоделические симптомы, по оценке наблюдателя, возникают сразу после вдоха. Психоделический опыт является очень интенсивным: оба пациента достигают пика психоделического опыта, согласно оценке отредактированного опросника мистических переживаний (MEQ30) из 30 пунктов (как описано в Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90). Продолжительность психоделического опыта, по оценке внешнего наблюдателя, составляет 16 минут для пациента 1 и 40 минут для пациента 2.

Примечательно, что оба пациента сообщают о формальной ремиссии своих депрессивных симптомов, что оценивается равным или менее 10 баллов по Шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) уже в первый момент времени оценки через 2 часа после введения лекарственного средства с дальнейшим углублением эффекта на 1 и 7 день контрольных визитов.

Эти данные показывают, что вдыхание аэрозоля, содержащего аэрозольные частицы 5-MeO-DMT, полученные, как описано в примере 1 (т.е. распыление тонкого слоя 5-MeO-DMT потоком воздуха, нагретого до 210°C, при скорости потока 12 литров/минуту в течение 15 секунд над тонким слоем) хорошо переносится, и он может вдыхаться за одну ингаляцию. Это также демонстрирует, что 5-MeO-DMT из таких аэрозольных частиц быстро системно абсорбируется, о чем свидетельствует быстрое начало психоделических эффектов через несколько секунд после начала ингаляции. Считается, что такая быстрая системная абсорбция происходит через легочные альвеолы.

Пример 8. Оценка массового медианного аэродинамического диаметра аэрозолей 5-MeO-DMT

Распределение размеров аэрозольных частиц 5-MeO-DMT, полученных в соответствии с композициями и способами по настоящему изобретению, определяют в соответствии с методами Фармакопеи США (USP) с использованием импактора следующего поколения (NGI) (Фармакопея США (USP) <601> Устройство б), как показано на фигуре 2.

Это устройство фракционирует болюсный аэрозоль, доставленный в дискретный ряд диапазонов размеров на основе инерции частиц или капель и обеспечивает измерение аэродинамического диаметра образующихся аэрозольных капель. Диапазон размеров капель, улавливаемых каждой ступенью в NGI, может зависеть от используемого измеренного воздушного потока. Для настоящего анализа проводят эксперименты с потоком воздуха 30 литров в минуту (эксперименты 1 и 3) и 15 литров в минуту (эксперименты 2 и 4).

Основанное на log-нормальном распределении частиц по размерам, аэродинамическое распределение по размерам характеризуется массовым медианным

аэродинамическим диаметром (MMAD) и геометрическим стандартным отклонением (GSD). Более того, фракция мелких частиц (FPF) определяется как массовая доля капель, имеющих аэродинамический диаметр меньше или равный 5 мкм, по отношению к общему количеству капель на импакторе.

Пример 8 - Эксперимент 1

Первый эксперимент проводят с использованием системы испарения Volcano Medic, как описано в примере 1, с дозирующими капсулами, имеющими номинальную нагрузку лекарственного средства 6 мг свободного основания 5-МеО-DMT/капсулу. Аэрозоль, извлеченный из баллона, измеряют с помощью NGI, работающего при скорости потока 30 литров/мин.

Эксперимент проводят с трехкратным повтором.

Результаты представлены в таблице ниже.

| | MMAD (мкм) | GSD | FPF (%) |
|----------|------------|------|---------|
| Прогон 1 | 0,33 | 4,70 | 96,19 |
| Прогон 2 | 0,46 | 3,05 | 98,35 |
| Прогон 3 | 0,42 | 2,71 | 99,31 |
| Среднее | 0,40 | 3,49 | 97,95 |

Пример 8 - Эксперимент 2

Второй эксперимент также проводят с использованием системы испарения Volcano Medic, как описано в примере 1, с дозирующими капсулами, имеющими номинальную нагрузку лекарственного средства 6 мг свободного основания 5-МеО-DMT/капсулу. Аэрозоль, извлеченный из баллона, измеряют с помощью NGI, работающего при скорости потока 15 литров/мин.

В этом эксперименте чашки NGI покрыты глицерином для предотвращения возможного повторного уноса капель. Кроме того, примерно 8 капель 30% глицерина в воде добавляют на каждую фильтровальную бумагу, расположенную под соответствующими NGI Stage Jets.

Эксперимент проводят с трехкратным повтором.

Результаты представлены в таблице ниже.

| | MMAD (мкм) | GSD | FPF (%) |
|------------------------|------------|------|---------|
| Прогон 1* | 0,17 | 7,49 | 95,22 |
| Прогон 2 | 0,84 | 3,26 | 93,54 |
| Прогон 3 | 0,70 | 3,14 | 95,79 |
| Среднее (прогоны 1-3) | 0,57 | 4,63 | 94,85 |
| Среднее (прогоны 2, 3) | 0,77 | 3,20 | 94,67 |

* Данные могут быть ненадежными из-за экспериментальных проблем с покрытием чашки.

Пример 8 - Эксперимент 3

Эксперимент 1 повторяют с использованием капсул с номинальной нагрузкой лекарственного средства 18 мг/капсулу. Результаты представлены в таблице ниже.

| | MMAD (мкм) | GSD | FPF (%) |
|----------|------------|------|---------|
| Прогон 1 | 0,98 | 2,98 | 93,13 |
| Прогон 2 | 1,19 | 2,52 | 94,08 |
| Прогон 3 | 0,97 | 2,44 | 96,72 |
| Среднее | 1,05 | 2,65 | 94,64 |

Пример 8 - Эксперимент 4

Эксперимент 2 повторяют с использованием капсул с номинальной нагрузкой лекарственного средства 18 мг/капсулу. Результаты представлены в таблице ниже.

| | MMAD (мкм) | GSD | FPF (%) |
|----------|------------|------|---------|
| Прогон 1 | 1,16 | 2,66 | 93,23 |
| Прогон 2 | 1,14 | 2,77 | 92,66 |
| Прогон 3 | 1,82 | 2,10 | 91,40 |
| Среднее | 1,37 | 2,51 | 92,43 |

Приведенные выше данные показывают, что MMAD составляет менее 3 мкм и более 0,1 мкм, в частности менее 2,5 мкм и более 0,1 мкм, особенно, менее 2 мкм и более 0,1 мкм. По меньшей мере, 80% масс., в частности, по меньшей мере, 85% масс. и особенно, по меньшей мере, 90% масс. аэрозольных частиц (капель) имеют аэродинамический диаметр, меньший или равный 5 мкм.

Пример 9. Определение доставленной дозы - прогностический пример

Количество 5-МеО-DMT, доставленное пациенту с помощью композиций и способов согласно изобретению, подтверждают в соответствии с методами Фармакопеи США (USP) путем сбора аэрозоля в подходящее устройство для отбора проб аэрозолей, такое как USP <601> Аппарат А, показанный на фигуре 3. Обычно пробы аэрозоля отбирают при скорости потока 28,3 л/мин. После завершения отбора проб аэрозоля оба конца дозировочной трубки закрывают крышками, лекарственное средство извлекают из фильтра с использованием подходящего регенерирующего растворителя и анализируют с использованием подходящего утвержденного аналитического метода.

Пример 10. Получение исходного материала.

5-МеО-DMT (2,0 г) растворяют в МТБЭ (4 мл, 2,0 объема) при температуре от 35 до 40°C перед охлаждением до комнатной температуры в течение 30 минут. После перемешивания при комнатной температуре в течение 50 минут, кристаллизация не наблюдается, поэтому температуру партии снижают до 7-12°C в течение 30 минут. После перемешивания при температуре от 7 до 12°C в течение 10 минут, происходит кристаллизация. Партию затем фильтруют после 1-часового перемешивания при температуре от 7 до 12°C. После промывки МТБЭ (1 мл, 0,5 объема) при температуре от 7 до 12°C, партию поднимают без промывки в вакууме в течение 3,5 часов с получением

твердого вещества бледно-оранжевого цвета в количестве 1,02 г (восстановление 50%). Выделенное твердое вещество анализируют на чистоту с помощью ВЭЖХ. Обнаружено, что чистота составляет 99,74%.

В таблице ниже показан профиль примесей выделенного продукта.

Пример 10, таблица 1. Профиль примесей выделенного продукта.

| Профиль примесей | | Чистота ВЭЖХ (% площади) | |
|------------------|------|--------------------------|--------------------|
| | RRT | Исходный материал | Выделенный продукт |
| | 0,87 | 0,07 | 0,06 |
| | 0,90 | 0,04 | 0,02 |
| | 0,92 | 0,03 | - |
| 5-MeO-DMT | 1,00 | 99,21 | 99,74 |
| | 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 увеличивается, и примеси при RRT 1,18 и при RRT 1,24 выдуваются до уровня ниже 0,10%. Примеси при RRT 2,38 также снижены до уровня ниже мишени NMT 0,10%.

Анализ вытяжек образца показывает уровень МТБЭ 17 ч/млн при ожидаемом пределе в NMT 5000 ч/млн.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аэрозоль, содержащий (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.

2. Аэрозоль по п. 1, отличающийся тем, что массовая плотность аэрозольных частиц составляет от примерно 1,3 мг/л до примерно 10 мг/л, в частности, от примерно 2 мг/л до примерно 9 мг/л.

3. Аэрозоль по п.1 или 2, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемым газом является воздух.

4. Аэрозоль по пп. 1-3, отличающийся тем, что фракция мелких частиц (FPF), определяемая как массовая доля аэрозольных частиц, имеющих аэродинамический диаметр менее или равный 5 мкм, по отношению к общей массе аэрозольных частиц, составляет, по меньшей мере, 90% масс.

5. Аэрозоль по пп.1-4, отличающийся тем, что аэрозольные частицы содержат менее 1% масс. примесей, в частности, менее 0,5% масс. примесей.

6. Аэрозоль по пп.1-5, содержащий менее 0,5% масс. продуктов разложения 5-MeO-DMT, в частности, менее 0,2% масс. продуктов разложения 5-MeO-DMT, образующихся в результате химической модификации 5-MeO-DMT в результате химической реакции при образовании аэрозоля.

7. Аэрозоль по любому из пп.1-6, состоящий по существу из (а) воздуха; (b) аэрозольных частиц 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли.

8. Аэрозоль по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что аэрозольные частицы содержат 5-MeO-DMT в форме свободного основания.

9. Аэрозоль по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что массовый медианный аэродинамический диаметр составляет менее 3 мкм и более 0,1 мкм, в частности, массовый медианный аэродинамический диаметр составляет менее 2 мкм и более 0,1 мкм.

10. Аэрозоль по любому из предшествующих пп., отличающийся тем, что аэрозоль образован а) воздействием тепловой энергии на тонкий слой 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли, нанесенный на твердую подложку, и б) пропусканием воздуха поверх тонкого слоя 5-MeO-DMT для получения аэрозольных частиц.

11. Аэрозоль по п. 10, отличающийся тем, что тонкий слой имеет толщину менее примерно 10 мкм, в частности, менее примерно 7,5 мкм, где толщина рассчитывается на основе количества 5-MeO-DMT или его фармацевтически приемлемой соли и площади поверхности подложки.

12. Аэрозоль по п.11, отличающийся тем, что тонкий слой имеет толщину в диапазоне от 0,1 до 10 мкм, в частности, в диапазоне от 0,3 до 7,5 мкм.

13. Аэрозоль по любому из пп. 10-12, отличающийся тем, что тонкий слой 5-MeO-DMT, нанесенный на твердую подложку, подвергается воздействию тепловой энергии через воздух, проходящий над тонким слоем.

14. Аэрозоль по любому из пп. 10-12, отличающийся тем, что тонкий слой 5-МеО-DMT, нанесенный на твердую подложку, подвергается воздействию тепловой энергии через твердую подложку.

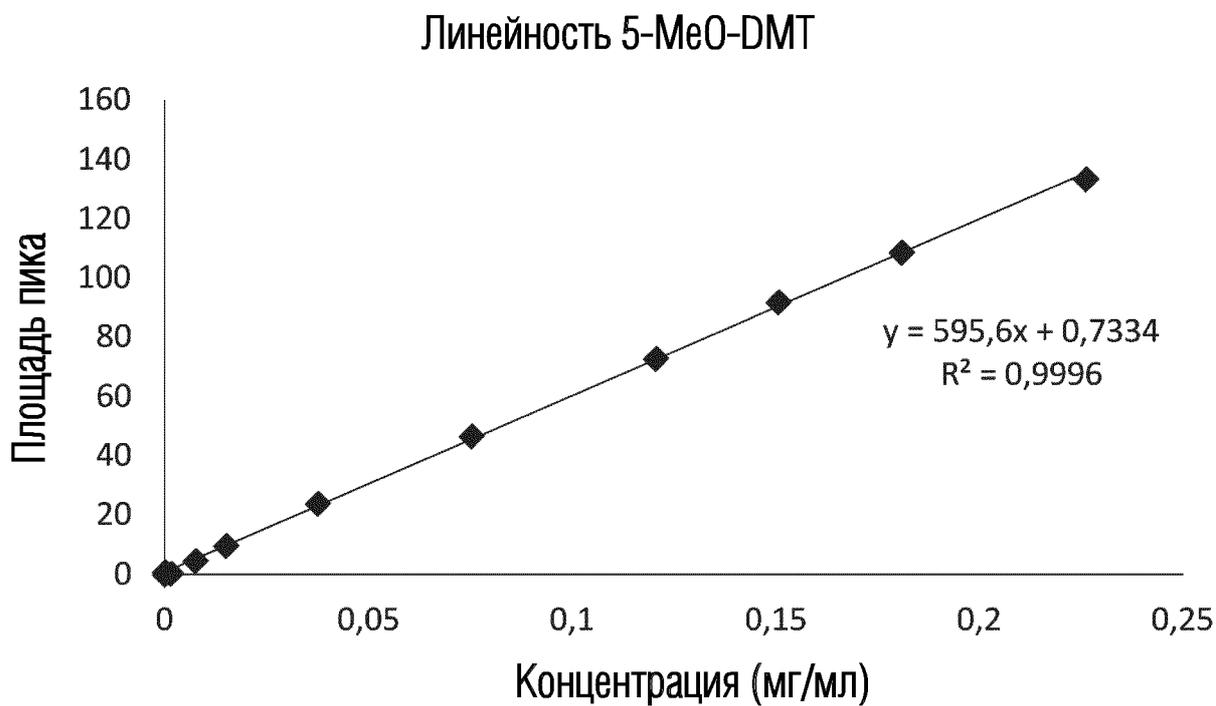
15. Аэрозоль по п.14, отличающийся тем, что воздух, проходящий над тонким слоем, имеет температуру в диапазоне от примерно 180°C до примерно 240°C.

16. Аэрозоль по п.15, отличающийся тем, что воздух, проходящий над тонким слоем, имеет температуру примерно 210°C и проходит над тонким слоем со скоростью примерно 12 л/мин в течение примерно 15 секунд.

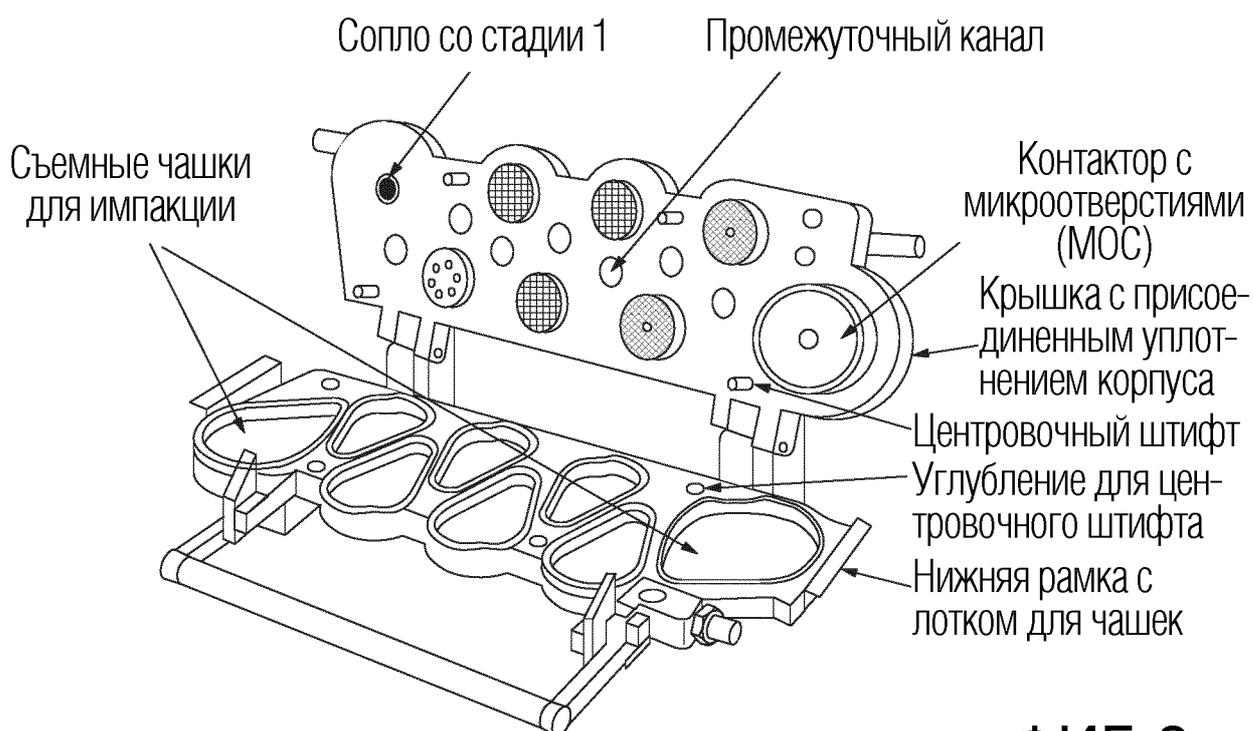
17. Аэрозоль по любому из предшествующих пп., отличающийся тем, что указанные аэрозольные частицы содержатся в объеме, равном или меньше примерно 3 литров, в частности, в объеме от примерно 2 до примерно 3 литров.

18. Аэрозоль по любому из предшествующих пп. для применения в терапии.

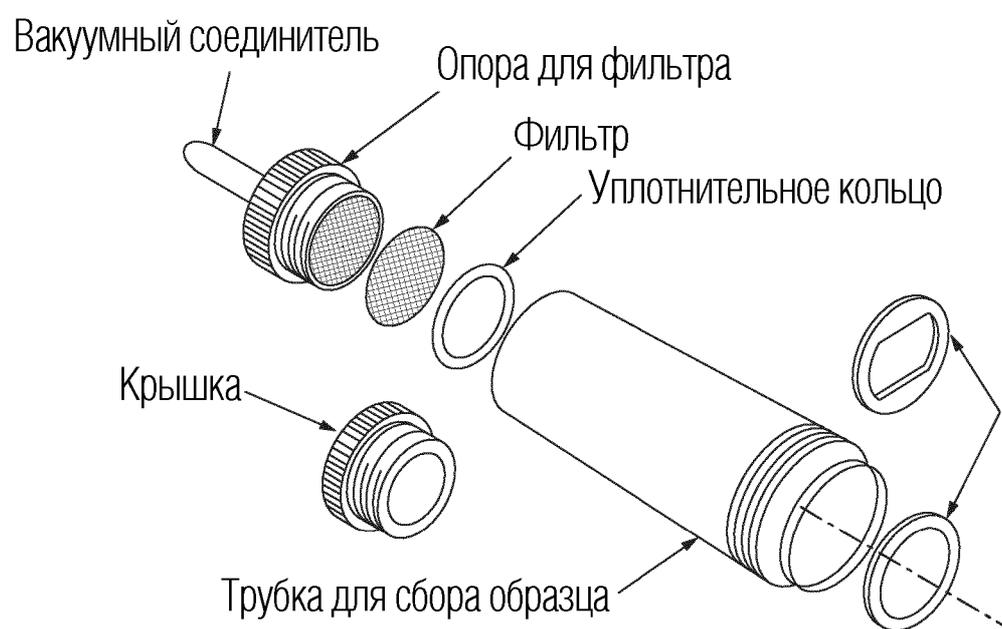
19. Аэрозоль по п. 18, отличающийся тем, что указанный аэрозоль доставляется пациенту посредством однократной ингаляции.



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3