

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292788** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.03.03

(22) Дата подачи заявки
2021.05.03

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 31/48 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) **УСТРОЙСТВА ДЛЯ ЧРЕСКОЖНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
СОДЕРЖАЩИЕ ЭЛЕМЕНТЫ С МИКРОВЫСТУПАМИ С ПОКРЫТИЕМ
ПСИЛОЦИБИНА, ДИЭТИЛАМИДА ЛИЗЕРГИНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ 3,4-
МЕТИЛЕНДИОКСИМЕТАМФЕТАМИНА**

(31) **63/018,759**

(32) **2020.05.01**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/030437**

(87) **WO 2021/222885 2021.11.04**

(71) Заявитель:

**ЭМЕРДЖЕКС ЮЭСЭЙ
КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Изобретатель:

Амери Махмуд, Льюис Хэйли (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении описаны композиции, устройства и способы, в которых применяют терапевтические концентрации псилоцибина, ЛСД или МДМА, для лечения конкретных патологических состояний, включая депрессию, тревогу, посттравматическое стрессовое расстройство, мигрень и кластерную головную боль. Также описаны способы и устройства для доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА путем внутрикожного введения посредством введения микроиглы.

A1

202292788

202292788

A1

**УСТРОЙСТВА ДЛЯ ЧРЕСКОЖНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
СОДЕРЖАЩИЕ ЭЛЕМЕНТЫ С МИКРОВЫСТУПАМИ С ПОКРЫТИЕМ
ПСИЛОЦИБИНА, ДИЭТИЛАМИДА ЛИЗЕРГИНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ 3,4-
МЕТИЛЕНДИОКСИМЕТАМФЕТАМИНА**

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

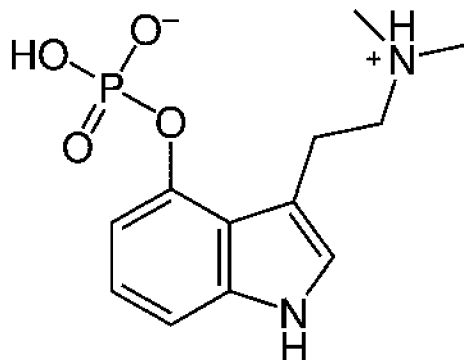
[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США №63/018759, поданной 1 мая 2020 года; содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки в полном объеме, разрешенном законодательством.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к области чрескожной или внутрикожной доставки фармацевтических агентов и, более конкретно, к доставке псилоцибина, диэтиламида лизергиновой кислоты («ЛСД») или 3,4-метилендиоксиметамфетамина («МДМА»).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Псилоцибин (3-[2-(деметиламино)этил-1H-индол-4-ил]-дигидрофосфат) представляет собой природный продукт, вырабатываемый разнообразными видами грибов *Psilocybe*. Псилоцибин является производным триптамина, и в организме человека фосфатная группа быстро расщепляется ферментами с образованием псилоцина, агониста разных серотониновых рецепторов, наиболее важным из которых в данном контексте является рецептор 5-HT_{2A} (Carhart-Harris et al., 2014; Nichols, 2004). Псилоцибин имеет химическую формулу C₁₂H₁₇N₂O₄P и молекулярную массу 284,252 г·моль⁻¹. Псилоцибин растворим в воде. Химическая структура псилоцибина представлена далее:



[0004] Метаболизм псилоцибина происходит преимущественно в печени. По мере превращения псилоцибина в псилоцин в печени он подвергается метаболизму первого прохождения, в результате чего его концентрация значительно снижается, прежде чем он достигает системного кровотока. Затем активный псилоцин либо глюкуронируется и выводится с мочой, либо претерпевает дальнейшую конверсию в разные метаболиты псилоцина. Например, псилоцин разрушается ферментом моноаминоксидазой с образованием нескольких метаболитов, которые могут циркулировать в плазме крови, включая 4-гидроксииндол-3-ацетальдегид, 4-гидрокситриптофол и 4-гидроксииндол-3-уксусную кислоту. (Passie T., et al., (2002) "The pharmacology of psilocybin," *Addiction Biology*, 7(4): 357-64). Псилоцин, который не был разрушен ферментами, вместо этого образует глюкуронид, связываясь с глюкуроновой кислотой, который затем может выводиться с мочой. (Grieshaber AF, et al., (2001) "The detection of psilocin in human urine," *Journal of Forensic Sciences*, 46(3):627-30).

[0005] При пероральном введении период полувыведения псилоцибина составляет 163 ± 64 минуты, для сравнения при внутривенном введении период его полувыведения составляет $74,1 \pm 19,6$ минуты. Биодоступность псилоцибина при пероральном приеме составляет примерно 50%, и псилоцин обнаруживается в плазме в течение 20 минут после введения исходного соединения (Brown et al., 2017; Hasler, Bourquin, Brenneisen, Bär, & Vollenweider, 1997). Согласно исследованиям животных примерно 50% потребляемого псилоцибина всасывается через желудок и кишечник, и в течение 24 часов порядка 65% всасываемого псилоцибина выводится с мочой, а еще 15-20% выводится с желчью и калом. Несмотря на то, что основная часть лекарственного средства выводится таким образом в течение 8 часов, псилоцибин обнаруживается в моче и через

7 дней после употребления. (Matsushima Y., et al., (2009) “Historical overview of psychoactive mushrooms”, *Inflammation and Regeneration*, 29 (1): 47-58).

[0006] Псилоцибин быстро вызывает выраженные перемены чувственного восприятия, эмоций, мышления и самоощущения, характеризующиеся заметными изменениями всех психических функций, включая чувственное восприятие, настроение, волевые способности, познание и ощущение собственного «я» (Geyer & Vollenweider, 2008; Studerus, Kometer, Hasler & Vollenweider, 2011). Эти выраженные изменения часто называют мистическим опытом. Поддающиеся измерению показатели мистического опыта, проявляющиеся при лечении псилоцибином, наблюдаются систематически, что позволяет предсказывать последующее воздействие на поведение и эмоции, включая ослабление симптомов депрессии и тревожности (Griffiths et al., 2016; MacLean, Johnson, & Griffiths, 2011; Ross et al., 2016).

[0007] В неклинических исследованиях продемонстрировано, что так же, как и у человека, псилоцибин при пероральном введении крысам быстро дефосфорилируется до псилоцина в слизистой оболочке кишечника под действием щелочной фосфатазы и неспецифической эстеразы, и примерно 50% от общего объема псилоцина всасывается из пищеварительного тракта (Kalberer et al., 1962). Максимальный уровень в плазме достигается примерно через 90 минут (Chen et al., 2011). При системном введении (т.е. в обход кишечника) начальный метаболизм псилоцибина осуществляется тканевыми фосфатазами, и в исследованиях *in vitro* показано, что почки являются наиболее активными метаболическими органами (Horita & Weber, 1961).

[0008] Последние данные позволяют предположить, что психоделические агонисты обладают характерными биологическими эффектами, которые отсутствуют у непсиходелических агонистов 5HT_{2A}. Было показано, что психоделические агонисты 5HT_{2A}, в отличие от непсиходелических, благодаря взаимодействиям рецептор-рецептор усиливают передачу сигнала через дофаминовый рецептор D₂ в вентральной части полосатого тела, это представляет особый интерес с учетом того, что повышенная активность дофамина в указанной области коррелирует с эйфорией в ответ на псилоцибин (Vollenweider, Vontobel, Hell, & Leenders, 1999), и что отклонения рецептора D₂ отмечаются

в той же области мозга у пациентов с большим депрессивным расстройством (Pei et al., 2010). В недавних исследованиях показано, что психоделические и непсиходелические агонисты 5HT_{2A} также по-разному регулируют внутриклеточные сигнальные пути в пирамидальных нейронах, что вызывает различия в экспрессии последующих элементов сигнальных путей, таких как бета-аррестин 2 и белок 1 раннего ростового ответа (EGR1) (Gonzalez-Maeso et al., 2007; Schmid, Raehal, & Bohn, 2008). Несмотря на то, что агонизм в отношении 5HT_{2A} является общепризнанными первичным механизмом действия классических психоделических агентов, псилоцибин обладает меньшей аффинностью в отношении широкого спектра других пре- и постсинаптических серотониновых и дофаминовых рецепторов, а также транспортера, обеспечивающего обратных захват серотонина (Tyls, Palenisek, & Horacek, 2014). Псилоцибин активирует рецепторы 5HT_{1A}, которые могут быть связаны с антидепрессантными/противотревожными эффектами.

[0009] Молекула 3,4-метилendioксиметамфетамина (МДМА) представляет собой хиральную молекулу, имеющую два энантиомера, S(+)-МДМА и R(-)-МДМА, причем S(+)-МДМА является более активным по сравнению с R(-)-МДМА (Shulgin, A.T., The background and chemistry of MDMA. *J Psychoactive Drugs*, 1986. 18(4): стр. 291-304; Lyon, R.A., R.A. Glennon, and M. Titeler, 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA): stereoselective interactions at brain 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, 1986. 88(4): стр. 525-6). На момент подачи заявки в исследованиях на людях и в большинстве неклинических исследований использовали рацемат МДМА или смесь, содержащую равные количества обоих энантиомеров. Исследования лекарственной дифференцировки у грызунов и исследования самостоятельного приема энантиомеров МДМА у приматов позволяют предположить, что энантиомеры МДМА могут обеспечивать разное физиологическое и подкрепляющее воздействие, и при введении в виде рацемата между двумя указанными видами воздействия может возникать некоторая синергия (Fantegrossi, W.E., et al., Discriminative stimulus effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine and its enantiomers in mice: pharmacokinetic considerations. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009. 329(3): стр. 1006-15; Yarosh, H.L., et al., MDMA-like behavioral effects of N-substituted piperazines in the mouse. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007. 88(1): стр. 18-27] Mumane, K.S., et al., Endocrine and neurochemical effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine and its stereoisomers in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp*

Ther, 2010. 334(2): стр. 642-50; Fantegrossi, W.E., et al., 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA, "ecstasy") and its stereoisomers as reinforcers in rhesus monkeys: serotonergic involvement. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002. 161(4): стр. 356-64; Fantegrossi, W.E., et al., Role of dopamine transporters in the behavioral effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) in nonhuman primates. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009; McClung, J., W. Fantegrossi, and L.L. Howell, Reinstatement of extinguished amphetamine self-administration by 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) and its enantiomers in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*, 2010. 210(1): стр. 75-83; Murnane, K.S., et al., The neuropharmacology of prolactin secretion elicited by 3,4-methylenedioxyamphetamine ("ecstasy"): a concurrent microdialysis and plasma analysis study. *Horm Behav*, 2012. 61(2): стр. 181-90.).

[00010] ЛСД обладает сложным фармакологическим профилем, который включает прямую активацию серотониновых, дофаминовых и норэпинефриновых рецепторов. Кроме того, одним из основных направлений его действия являются вызываемые конкретными соединениями («аллостерические») изменения вторичных мессенджеров, связанных с активацией рецепторов 5HT_{2A} и 5HT_{2C}, и изменения экспрессии генов. Галлюциногенное действие ЛСД, вероятно, обусловлено агонизмом в отношении рецепторов 5HT_{2A} и 5HT_{2C} (Aghajanian and Marek 1999; Nichols 2004), при этом по меньшей мере в одном исследовании лекарственной дифференцировки у крыс было показано, что антагонист рецептора 5HT_{2A} (ритансерин) более эффективно, по сравнению с антагонистом 5HT_{2C} (SB 46349B), устранял стимулирующие сигналы ЛСД (Appel, West et al. 2004). Тем не менее, ЛСД также является агонистом большинства известных серотониновых рецепторов, включая рецепторы 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT_{5A}, 5HT₆ и 5HT₇ (Boess and Martin 1994; Eglen, Jasper et al. 1997; Hirst, Abrahamsen et al. 2003; Nichols and Sanders-Bush 2002). Единственным серотониновым рецептором, в отношении которого ЛСД не демонстрирует значительную аффинность, является рецептор 5HT₃, и только этот серотониновый рецептор представляет собой лиганд-зависимый ионный канал, а не рецептор, сопряженный с G-белком.

[00011] ЛСД также обладает аффинностью в отношении дофаминовых рецепторов D₁ и D₂ (Creese et al. 1975; Nichols et al. 2002). Исследования лекарственной

дифференцировки у грызунов позволяют предположить, что дофаминовые рецепторы могут участвовать в выработке эффектов, проявляющихся после и в дополнение к изменениям, связанным с активацией 5HT_{2A} (Marona-Lewicka and Nichols 2007; Marona-Lewicka et al. 2005), и наблюдаемые поведенческие данные позволяют предположить, что ЛСД может обеспечивать некоторые из своих эффектов, воздействуя на дофаминовую систему (Burt, Creese et al. 1976; Chiu and Mishra 1980; Watts, Lawler et al. 1995). Получены доказательства того, что ЛСД обладает аффинностью в отношении альфа-адренергических рецепторов (Marona-Lewicka and Nichols 1995; U'Prichard et al. 1977). Клонидин усиливал стимулирующее воздействие ЛСД у крыс, обученных распознавать ЛСД, этот эффект позволяет предположить по меньшей мере опосредованное воздействие на указанные рецепторы (Marona-Lewicka and Nichols 1995). В противоположность этому, ЛСД, по-видимому, имел низкую аффинность в отношении гистаминовых рецепторов или не имел ее вовсе (Green, Weinstein et al. 1978; Nichols, Frescas et al. 2002), и его воздействие на участки ацетилхолина подтверждается только косвенными данными. Исследование *in vitro* также позволяет предположить, что ЛСД является агонистом рецепторов следовых аминов (TAR) (Bunzow, Sonders et al. 2001). Функциональное значение активности рецепторов следовых аминов до конца не выяснено с учетом того, что стимуляторы и энтактогены (лекарственные средства типа МДМА) также активируют указанные рецепторы (Bunzow, Sonders et al. 2001; Miller, Verrico et al. 2005).

[00012] Завершены, проводятся или находятся на стадии планирования клинические исследования с использованием псилоцибина, МДМА и ЛСД для оценки возможности их применения для эффективного лечения ряда патологических состояний, включая депрессию, включая большое депрессивное расстройство, тревогу, горе, посттравматическое стрессовое расстройство, болезнь Альцгеймера, легкое когнитивное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, нервную анорексию, мигренозную головную боль, кластерную головную боль, посттравматическую головную боль, алкогольную зависимость, никотиновую зависимость, расстройство, связанное с употреблением опиоидов, расстройства, связанные с употреблением кокаина, меланому IV стадии, рак, болезнь Паркинсона, психоз, подростковые поведенческие проблемы, проблемы подросткового развития и измененное состояние сознания в период бодрствования.

[00013] Ранее были разработаны синтетические формы псилоцибина для перорального введения, которые подходят для применения в фармацевтических составах. В патенте США №10519175 описано пероральное введение лекарственной формы, которая содержит кристаллический псилоцибин или различные полиморфные формы псилоцибина, включая изоструктурные варианты, такие как полиморф А, полиморф А', полиморф В, и другие формы, такие как гидраты.

[00014] Доступные в настоящее время способы введения псилоцибина, ЛСД и МДМА включают пероральное введение, которое имеет несколько недостатков. Например, у некоторых пациентов с патологическими состояниями, являющимися мишенью для лечения, обсуждаемыми выше, отсутствует устойчивый ответ на пероральное введение, и пероральные способы лечения могут быть неэффективными и/или неприятными для пациентов, которые страдают от тошноты, рвоты или проблем с желудочно-кишечным трактом, которые могут быть связаны с указанными патологическими состояниями. Пероральные продукты также характеризуются замедленным всасыванием и относительно медленным началом действия, что вызывает недостаточный уровень облегчения, в частности, на ранних стадиях приступа. Такая задержка является ключевым недостатком при патологических состояниях, таких как мигрень и кластерная головная боль, в частности, приступы кластерной головной боли длятся 30 минут или меньше, в результате чего пероральные способы введения становятся неэффективными.

[00015] Кроме того, как отмечалось выше, при пероральном введении псилоцибина всего лишь примерно 50% вводимого псилоцибина фактически всасывается в желудке и кишечнике, что требует повышения дозировки для достижения терапевтически эффективной концентрации. Всасываемый псилоцибин подвергается метаболизму первого прохождения в печени, в результате которого образуются несколько метаболитов, которые могут циркулировать в крови. При пероральном введении псилоцибина не только требуются большие дозы и образуются несколько нежелательных метаболитов, но также псилоцибин сохраняется в организме в течение более продолжительного периода времени по сравнению с внутривенным введением, так как период полувыведения псилоцибина при пероральном введении составляет 163 ± 64 минуты.

[00016] Некоторые традиционные способы введения лекарственных средств, отличные от перорального, хотя и не используются в настоящее время для терапевтического применения псилоцибина, ЛСД и МДМА, также имеют недостатки, которые делают их применение неприемлемым. Например, чрескожный ионтофорез, накладки и жидкостные инъекторы обладают недостатками, включая раздражение и рубцевание кожи, боль и невозможность доставки терапевтически эффективной дозы. Подкожная инъекция также имеет отрицательные аспекты, касающиеся ее проведения, такие как сложность подготовки, боязнь иглы, утилизация острых предметов, непреднамеренный укол, порез и перекрестное загрязнение, связанное с доставкой при помощи иглы.

[00017] Таким образом, преимущества могут быть обеспечены благодаря терапевтической альтернативе пероральному введению псилоцибина, ЛСД и МДМА, которая: (a) начинает действовать быстрее по сравнению с пероральным введением, но не имеет проблем, связанных с использованием игл; (b) позволяет избежать проведения перорального способа, который может ограничивать всасывание в случае проблем с желудком, возникающих при некоторых предполагаемых патологических состояниях, таких как гастростаз, тошнота и рвота, связанные с мигренями; (c) сокращает возможность взаимодействия с пищей, позволяет избежать метаболизма первого прохождения и снижает потенциал межлекарственного взаимодействия; (d) является предпочтительной для пациентов (быстро начинает действовать, но не требует введения инъекции или не имеет неприятного вкуса/запаха); (e) обладает пониженным всасыванием, что снижает побочные эффекты; (f) может быть с удобством использована пациентом при первых признаках приступа, связанных с рассматриваемыми патологическими состояниями; и (g) может быть быстро, эффективно и безопасно введена самостоятельно.

[00018] Таким образом, в данной области техники, имеется потребность в способе введения, который может эффективно доставлять дозы псилоцибина, ЛСД или МДМА в отсутствие побочных эффектов перорального введения или побочных эффектов, связанных с другими способами введения, отличными от перорального. Настоящее изобретение, помимо прочего, удовлетворяет указанные задачи и потребности. Например, авторы изобретения полагают, что чрескожная доставка псилоцибина, ЛСД или МДМА

позволяет быстро доставлять терапевтически эффективные количества псилоцибина, ЛСД или МДМА до достижения концентрации в плазме, которая находится в том же диапазоне или превышает их концентрацию после перорального введения, несмотря на трудности, связанные с непроницаемой по своей природе кожей.

[00019] Также существует потребность в способе введения псилоцибина, ЛСД или МДМА, который обладает улучшенной эффективностью благодаря скорости всасывания, сравнимой с инъекцией, легок в обращении и подготовке и позволяет избежать проблем, связанных с боязнью иглы, утилизацией острых предметов, случайным уколом, порезом и перекрестным загрязнением, которые связаны с доставкой при помощи иглы.

[00020] Кроме того, в данной области техники имеется потребность в эффективном способе введения псилоцибина, ЛСД или МДМА путем чрескожной доставки, при котором на накладку может быть точно и равномерно нанесено покрытие в отсутствие проблем, связанных с наличием остаточного лекарственного средства на матрице, или проблем производственного брака, таких как неоднородность покрытия состава на накладке, или сложностей, связанных с прилипанием состава к накладке. Предпринималось множество попыток для применения чрескожных микроигольных накладок для эффективной доставки лекарственного средства; тем не менее, обеспечение быстрого высвобождения лекарственного средства и быстрого лечения с применением микроигольных систем, оптимизация и разработка эффективных форм и размеров микроигл и сохранение при этом достаточной дозировки лекарственного средства оказалось труднодостижимой задачей.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[00021] Настоящее изобретение относится к композициям, устройствам, способам лечения, наборам и способам получения фармацевтических продуктов, подходящим для лечения ряда патологических состояний, включая мигрени, кластерные головные боли, депрессию, большое депрессивное расстройство, тревогу, горе, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), болезнь Альцгеймера, легкое когнитивное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, нервную анорексию, кластерную головную боль, посттравматическую головную боль, алкогольную

зависимость, никотиновую зависимость, расстройство, связанное с употреблением опиоидов, расстройства, связанные с употреблением кокаина, меланому IV стадии, рак, болезнь Паркинсона, психоз, подростковые поведенческие проблемы, проблемы подросткового развития и измененное состояние сознания в период бодрствования. Более конкретно, изобретение относится к введению псилоцибина, ЛСД или МДМА в качестве активного фармацевтического ингредиента субъекту, нуждающемуся в этом, т.е. к введению чрескожным или внутрикожным, или иным способом, обеспечивающим проникновение через кожу, терапевтически эффективной дозы псилоцибина, ЛСД или МДМА, которая является более щадящей по сравнению с пероральной дозой, в формате, который легок в применении и не требует использования громоздких элементов (портативный) для быстроты введения.

[00022] В частности, в настоящем изобретении предложен способ доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА внутрикожно путем микроигольного введения. В одном из вариантов реализации чрескожная доставка псилоцибина, ЛСД или МДМА, в общем случае, включает накладочный узел, содержащий элемент с микровыступами, который включает множество микровыступов (или «иглы», или «микроиглы», или «матрицу»), которые содержат покрытие, соединены посредством текучей среды с резервуаром или каким-либо иным образом содержат лекарственное средство. Накладочный узел дополнительно содержит адгезивный компонент, и в предпочтительном варианте реализации элемент с микровыступами и адгезивный компонент размещены в удерживающем кольце. Микровыступы при размещении на коже доставляют лекарственное средство в кровотоки и, более конкретно, выполнены с возможностью проникновения через роговой слой или его прокалывания на глубину, достаточную для обеспечения терапевтически эффективного количества в кровотоке. В одном из вариантов реализации введение микроигл с покрытием лекарственного средства в кожу контролируют при помощи ручного аппликатора, который создает достаточную плотность ударной энергии менее чем за примерно 10 миллисекунд.

[00023] Предпочтительно, элемент с микровыступами включает биосовместимый состав покрытия, содержащий лекарственное средство, такое как псилоцибин, ЛСД или МДМА, в дозе, достаточной для обеспечения терапевтического

эффекта. Покрытие может дополнительно содержать одно или более вспомогательных веществ или носителей для облегчения введения лекарственного средства через кожу. Например, состав биосовместимого покрытия содержит псилоцибин, ЛСД или МДМА и водорастворимый носитель, который сначала наносят на микровыступы в жидкой форме, а затем сушат с образованием твердого биосовместимого покрытия.

[00024] В предпочтительном варианте реализации применяемые псилоцибин, ЛСД или МДМА, вспомогательные вещества, способы нанесения покрытия и сушки приводят к образованию покрытия лекарственного средства, которое является некристаллическим (аморфным) и имеет неожиданно высокую скорость растворения. В указанном варианте реализации покрытие при прикладывании к коже с использованием микроигл растворяется со скоростью, достаточной для быстрого поглощения лекарственного средства в эпидермисе и кровотоке. В одном из вариантов реализации указанная скорость составляет менее 20 минут или менее 15 минут, или менее 10 минут, или менее 5 минут, или менее 2,5 минуты, или менее 1 минуты. Такая скорость обеспечивает быстрое облегчение мигрени и кластерной головной боли, а также облегчение при депрессии, тревоге или ПТСР.

[00025] Предпочтительно, указанное быстрое поглощение приводит к устранению боли или симптомов более чем у примерно 10% пациентов через 1 час после введения, более предпочтительно, более чем у примерно 20% пациентов, наиболее предпочтительно примерно у 25% пациентов или более боль или симптомы исчезают. В другом варианте реализации указанное быстрое поглощение приводит к тому, что более чем у 40% пациентов происходит облегчение боли или симптома через 1 час после введения, или более чем у 50 процентов пациентов, или примерно у 65% пациентов или более боль или симптом облегчаются через 1 час после введения. Предпочтительно, покрытие лекарственного средства стабильно при хранении и остается аморфным в течение 1 года, более предпочтительно 2 лет, после облучения гамма-излучением или пучком электронов.

[00026] Указанная система внутрикожной доставки может иметь форму устройства, которое выполнено с возможностью простого непосредственного применения

пациентом. Например, система может представлять собой комбинированный продукт лекарственное средств-устройство, содержащий: (а) одноразовый элемент с микровыступами с титановыми микроиглами, на которые нанесено и высушено покрытие состава лекарственного продукта, при этом элемент с микровыступами расположен в центре адгезивной подложки с образованием тем самым накладки, и (б) многоразовый ручной аппликатор, который обеспечивает приложение накладки к коже при определенной энергии приложения, достаточной для введения микроигл в роговой слой, в результате чего происходит всасывание лекарственного средства. В одном из вариантов реализации система доставки содержит накладку, содержащую от примерно 0,2 мг до примерно 10 мг псилоцибина, ЛСД или МДМА или от примерно 1 мг до примерно 4 мг, или примерно 1 мг, или примерно 1,9 мг, или примерно 2 мг, или примерно 3 мг, или примерно 3,8 мг, или примерно 4 мг, или примерно 5 мг, или примерно 6 мг, или примерно 7 мг, или примерно 8 мг, или примерно 9 мг псилоцибина, ЛСД или МДМА. В одном из вариантов реализации система доставки выполнена с возможностью внутрикожной доставки от примерно 0,2 мг до примерно 10 мг псилоцибина, ЛСД или МДМА, или от примерно 1 мг до примерно 4 мг, или примерно 1 мг, или примерно 1,9 мг, или примерно 2 мг, или примерно 3 мг, или примерно 3,8 мг, или примерно 4 мг, или примерно 5 мг, или примерно 6 мг, или примерно 7 мг, или примерно 8 мг, или примерно 9 мг, или более чем примерно 1 мг, или более чем примерно 1,9 мг, или более чем примерно 2 мг, или более чем примерно 3 мг, или более чем примерно 3,8 мг, или более чем примерно 4 мг, или более чем примерно 5 мг, или более чем примерно 6 мг, или более чем примерно 7 мг, или более чем примерно 8 мг, или более чем примерно 9 мг псилоцибина, ЛСД или МДМА. В других вариантах реализации доза составляет вплоть до примерно 2 мг на 3 см².

[00027] В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу чрескожного или внутрикожного введения псилоцибина, ЛСД или МДМА пациенту, нуждающемуся в этом, включающему стадии: (а) обеспечения чрескожной накладкой, выполненной с возможностью внутрикожной доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА, содержащего элемент с микровыступами, содержащий множество микровыступов, выполненных с возможностью проникновения через или прокалывания рогового слоя пациента, при этом микровыступы содержат биосовместимое покрытие, которое частично или полностью нанесено на микровыступы, причем покрытие содержит терапевтически

эффективное количество псилоцибина, ЛСД или МДМА; и (b) приложение элемента с микровыступами устройства к коже пациента, при этом множество микровыступов проникает через или прокалывает роговой слой и доставляет псилоцибин, ЛСД или МДМА в кровотока пациента. В одном из вариантов реализации псилоцибин, ЛСД или МДМА нанесены в виде покрытия на микровыступы в общем количестве от примерно 0,2 до 10 мг, причем примерно 50% или 60%, или 65%, или 75%, или 80%, или 85%, или 90%, или 95%, или 100% указанной дозы достигает кровотока пациента после введения, предпочтительно более чем примерно 50%, или 60%, или 65%, или 75%, или 80%, или 85%, или 90%, или 95% указанной дозы достигает кровотока пациента после введения.

[00028] В настоящее изобретение включен способ лечения или облегчения депрессии, тревоги, ПТСР, мигрени или кластерной головной боли у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий чрескожное или внутрикожное введение терапевтически эффективного количества псилоцибина, ЛСД или МДМА, которое обеспечивает терапевтическую концентрацию псилоцибина (активный метаболит псилоцибина), ЛСД или МДМА в кровотоке быстрее по сравнению с терапевтически эффективными дозами, вводимыми перорально, интраназально, подязычно или методом ионтофореза. Согласно одному из аспектов способ лечения или облегчения депрессии, тревоги, ПТСР, мигрени или кластерной головной боли у пациента обеспечивает T_{max} в плазме примерно 2 минуты и не более чем примерно 30-40 минут у большинства субъектов. Согласно другому аспекту способ обеспечивает максимальную концентрацию в плазме (C_{max}) псилоцибина, ЛСД или МДМА менее 13 нг/мл.

[00029] Дополнительные варианты предложенных устройств, композиций, способов и т.д. будут очевидны из последующего описания, графических материалов, примеров и формулы изобретения. Как можно понять из приведенного выше и последующего описания, каждый и любой отличительный признак, описанный в настоящем документе, и каждая и любая комбинация двух или более указанных отличительных признаков включены в объем настоящего изобретения при условии, что отличительные признаки, включенные в указанную комбинацию, не являются взаимоисключающими. Кроме того, любой отличительный признак или комбинация отличительных признаков могут быть конкретным образом исключены из любого варианта

реализации или аспекта. Дополнительные аспекты и варианты реализации представлены в последующем описании и формуле изобретения, в частности, рассматриваются вместе с прилагаемыми примерами и графическими материалами.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[00030] Разные аспекты и варианты реализации описаны далее в настоящем документе. Указанные аспекты и варианты реализации, тем не менее, могут быть воплощены во множестве различных форм и не должны быть истолкованы как ограничивающие; напротив, указанные варианты реализации предложены для того, чтобы описание было настолько подробным и полным, чтобы предоставить специалисту в данной области техники информацию о получении и применении композиций, устройств, способов лечения, наборов и способов получения фармацевтических продуктов, описанных в настоящем документе. Терминология, используемая в настоящем документе, предназначена для описания композиций, устройств, способов лечения, наборов и способов получения, описанных в настоящем документе, и не предназначена для ограничения, если явно не утверждается иное, так как объем изобретения ограничен только формулой изобретения, прилагаемой к настоящей заявке, и формулой изобретения, прилагаемой к продолжающим и выделенным заявкам, созданным на ее основе. Содержание всех книг, публикаций, патентов и патентных заявок, цитируемых в настоящем документе, включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылок.

[00031] Как можно понять из приведенного выше и последующего описания, каждый и любой отличительный признак, описанный в настоящем документе, и каждая и любая комбинация двух или более указанных отличительных признаков включены в объем настоящего изобретения при условии, что отличительные признаки, включенные в указанную комбинацию, не являются взаимоисключающими. Например, подразумевается любой вариант реализации, применение которого соответствует любому другому варианту реализации, и, таким образом, он включен в настоящее описание. Другие аспекты и варианты реализации представлены в последующем описании и формуле изобретения, а также рассматриваются вместе с прилагаемыми примерами и графическими материалами.

[00032] В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа (соотв. англ. артиклям «a», «an» и «the») включают множественное число, если из контекста явным образом не следует иное. Например, описание «способа» включает один или более способов и/или стадий того типа, что описано в настоящем документе, и/или которые будут очевидны специалистам в данной области техники после изучения настоящего описания.

А. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[00033] Если отсутствуют иные определения, то все термины и фразы в настоящем документе включают значения, принятые для указанных терминов и фраз в данной области техники, если явным образом не указано обратное или если из контекста, в котором используют термин или фразу, не очевидно иное. Любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, что описаны в настоящем документе, можно применять при реализации или испытании настоящего изобретения, включая конкретные способы и материалы, описанные в настоящем документе.

[00034] Если не утверждается иное, то отдельные числовые значения используются как приблизительные величины так же, как в случае если бы перед ними использовались слова «примерно» или «приблизительно». Аналогично, числовые значения в разных диапазонах, указанных в настоящей заявке, если явным образом не указано иное, указаны как приблизительные величины так же, как в случае если бы перед минимальным и максимальным значениями указанных диапазонов использовались слова «примерно» или «приблизительно». Таким образом, измененные значения выше и ниже представленных диапазонов можно использовать для достижения по существу таких же результатов, что и в случае значений, входящих в рамки диапазонов. В настоящем документе термины «примерно» и «приблизительно» при описании числовых значений имеют обычные значения, общепринятые специалистами обычной квалификации в области техники, с которой наиболее тесно связан описываемый объект изобретения, или в области техники, относящейся к рассматриваемому диапазону или элементу. Величина погрешности относительно заданного числового пограничного значения зависит от факторов, известных специалистам в данной области техники. Например, некоторые из факторов, которые

можно учитывать, включают важность элемента и/или эффект, который данный уровень погрешности может оказывать на рабочие характеристики заявленного объекта изобретения, а также другие показатели, известные специалистам в данной области техники. В настоящем документе использование разного числа значащих цифр в разных числовых величинах не накладывает ограничение на возможное расширение или сужение конкретного числового значения или диапазона при использовании слов «примерно» или «приблизительно». В общем случае, «примерно» или «приблизительно» расширяют определение числового значения. При описании диапазоны рассматриваются в качестве непрерывных диапазонов, включающих каждую величину между минимальным и максимальным значениями, а также расширенную область вокруг диапазона, определяемую при помощи терминов «примерно» или «приблизительно». Таким образом, упоминание диапазонов значений в настоящем документе рассматривают в качестве краткого способа описания по отдельности каждого значения, попадающего в диапазон, и каждое отдельное значение включено в описание так же, как и в случае если бы оно было конкретным образом представлено в настоящем документе.

[00035] Термин «аморфный» обозначает некристаллическое твердое вещество, т.е. твердое вещество, в котором отсутствует дальний порядок, характерный для кристалла.

[00036] Термин «площадь под кривой» или «ППК» обозначает площадь под кривой (которую в математике называют определенным интегралом) на графике зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени. Как правило, площадь вычисляют от момента введения лекарственного средства и до достижения пренебрежимо малой концентрации в плазме. На практике измеряют концентрацию лекарственного средства в определенные дискретные моменты времени и используют правило трапеций для оценки ППК.

[00037] Термин «биосовместимое покрытие» в настоящем документе обозначает и включает покрытие, полученное из «состава покрытия», которое имеет достаточные характеристики адгезии и не вступает (или вступает на минимальном уровне) в нежелательные взаимодействия с биологическим активным агентом (или активным фармацевтическим агентом, или терапевтическим агентом, или лекарственным средством).

[00038] Термин «биоэквивалент» в настоящем документе обозначает научную доктрину, в рамках которой два или более фармацевтических продуктов, композиций или способов, включающих один активный ингредиент, сравнивают друг с другом. «Биоэквивалентность» обозначает отсутствие значительных различий в скорости и степени доступности активного агента, входящего в состав фармацевтических эквивалентов или фармацевтических альтернатив, в месте действия при введении в рамках надлежащим образом разработанного исследования. Биоэквивалентность может быть определена в исследовании *in vivo*, в котором сравнивают параметр фармакокинетики в двух композициях. Параметры, которые часто используют в исследованиях биоэквивалентности, включают T_{max} , C_{max} , ППК_{0-беск}, ППК_{0-t}. В данном контексте значимую биоэквивалентность двух композиций или продуктов устанавливают в пределах 90% доверительных интервалов (ДИ) от 0,80 до 1,25 для ППК и C_{max} .

[00039] Термин «кластерная головная боль» в настоящем документе относится к состоянию, характеризующемуся мучительной головной болью, которая повторяется, как правило, ежедневно (хотя приступы могут повторяться до 8 раз в день) в течение недели или дольше. Кластерные головные боли, как правило, локализованы с одной стороны головы («односторонние»), обычно всегда с одной стороны, хотя у некоторых пациентов сторона может варьироваться. Боль, как правило, достигает максимальной интенсивности не дольше чем за 10 минут и длится от 15 минут до 3 часов (как правило, от 30 до 60 минут). По причине быстрого появления симптомов и короткой продолжительности лечение требует способа, при котором лекарственное средство быстро всасывается.

[00040] Термин «состав покрытия» в настоящем документе обозначает и включает легкотекучую композицию или смесь, которую применяют для нанесения покрытия на поверхность для доставки, включая один или более микровыступов и/или содержащих их матриц.

[00041] Термин «осушитель» в настоящем документе обозначает агент, который поглощает воду, как правило, химический агент.

[00042] Термин «электроперенос» в настоящем документе относится в целом к прохождению полезного агента, например, лекарственного средства или предшественника

лекарственного средства, через поверхность тела, такую как кожа, слизистые оболочки, ногти и т.д. Перенос агента индуцируется или усиливается путем приложения электрического потенциала, что приводит к выработке электрического тока, который доставляет или усиливает доставку агента или, в случае «обратного» электропереноса, собирает пробы или облегчает сбор проб агента. Электроперенос агентов в организм человека или из него может быть обеспечен разными способами.

[00043] Термин «вспомогательные вещества» относится к инертным веществам, которые обычно применяют в качестве разбавителя, наполнителя, консерванта, связывающего агента, стабилизатора и т.д. лекарственных средств, и включает, но не ограничивается указанными, белки (например, сывороточный альбумин и т.д.), аминокислоты (например, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, лизин, аргинин, глицин, гистидин, лейцин и т.д.), жирные кислоты и фосфолипиды (например, алкилсульфонаты, каприлат и т.д.), поверхностно-активные вещества (например, ДСН, полисорбат, неионогенное поверхностно-активное вещество и т.д.), сахараиды (например, сахарозу, мальтозу, трегалозу и т.д.) и многоатомные спирты (например, маннит, сорбит и т.д.). Также см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 21^е изд., LWW Publisher (2005) для примеров дополнительных фармацевтических вспомогательных веществ.

[00044] Термин «шкала головной боли» в настоящем документе обозначает шкалу, которая позволяет пациентам количественно оценивать уровень боли. Предпочтительно, используют шкалу 0-3, в которой сильную боль оценивают как 3, умеренную боль оценивают как 2, легкую боль оценивают как 1, и индекс при отсутствии боли (также называют «избавлением от боли») составляет 0.

[00045] Слова «внутрикожный» или «чрескожный» в настоящем документе представляют собой общий термин, который относится к доставке активного агента (например, терапевтического агента, такого как лекарственное средство, фармацевтическое средство, пептид, полипептид или белок) через кожу в местную ткань или системный кровоток в отсутствие значительных порезов или повреждения кожи, таких как разрезание хирургическим ножом или прокалывание кожи гиподермической иглой. Внутрикожная доставка агента включает доставку посредством пассивной диффузии, а также доставку,

основанную на внешних источниках энергии, таких как электричество (например, ионтофорез) и ультразвук (например, фонофорез).

[00046] Термин «скорость внутрикожного потока» в настоящем документе обозначает скорость внутрикожной доставки лекарственного средства.

[00047] Термин «элемент с микровыступами» или «микроигольная матрица» и т.д. в настоящем документе в общем случае подразумевает систему микровыступов, содержащую множество микровыступов, предпочтительно, скомпонованных в виде матрицы, для проникновения через или прокалывания рогового слоя. Элемент с микровыступами может быть изготовлен путем протравливания или пробивания множества микровыступов в тонком листе металла или другом жестком материале и выдавливания или отгибания микровыступов из плоскости листа с образованием рельефной конфигурации. В качестве альтернативы, элемент с микровыступами может быть изготовлен с использованием других материалов, включая пластмассы или полимеры, такие как полиэфирэфиркетон (ПЭЭК). Элемент с микровыступами может быть изготовлен другими известными способами, такими как литье под давлением или микролитье, использование микроэлектромеханических систем (МЭМС), или путем формования одной или более полос, вдоль кромок каждой из которых находятся микровыступы, как описано в патентах США №6083196; 6091975; 6050988; 6855131; 8753318; 9387315; 9192749; 7963935; 7556821; 9295714; 8361022; 8633159; 7419481; 7131960; 7798987; 7097631; 9421351; 6953589; 6322808; 6083196; 6855372; 7435299; 7087035; 7184826; 7537795; 8663155, и опубликованных заявках на патент США US20080039775; US20150038897; US20160074644; и US20020016562. Специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что при применении матрицы с микровыступами дозу доставляемого терапевтического агента также можно варьировать или регулировать путем изменения размера матрицы с микровыступами, их плотности и т.д.

[00048] Термины «микровыступы» и «микроиглы», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к прокалывающим элементам, которые выполнены с возможностью проникновения, прокалывания или разрезания и введения внутрь и/или через роговой слой в подстилающий слой эпидермиса, или слои эпидермиса и дермы, в

коже живого животного, в частности, млекопитающего и, более конкретно, человека. В одном из вариантов реализации изобретения прокалывающие элементы имеют выступающую длину менее 1000 микрон. В дополнительном варианте реализации прокалывающие элементы имеют выступающую длину менее 500 микрон, более предпочтительно менее 400 микрон. Микровыступы дополнительно имеют ширину в диапазоне от примерно 25 до 500 микрон и толщину в диапазоне от примерно 10 до 100 микрон. Микровыступы могут быть выполнены в разных формах, таких как иглы, лезвия, шпильки, пуансоны и их комбинации.

[00049] «Наиболее беспокоящий другой симптом» обозначает симптом, как правило, симптом мигрени, который наиболее беспокоит пациента, помимо боли. Предпочтительно, наиболее беспокоящий другой симптом выявляется пациентом в начале клинического испытания. Как правило, наиболее беспокоящий другой симптом выбран из тошноты, фотофонии и фонофобии.

[00050] «Избавление от наиболее беспокоящего другого симптома» означает, что пациент сообщил об отсутствии наиболее беспокоящего другого симптома в один или более предварительно выбранных моментов времени после введения лекарственного средства. Предпочтительные моменты времени для пациентов с мигренью составляют 1 час, 2 часа и 4 часа. Предпочтительные моменты времени для пациентов с кластерной головной болью составляют 15 минут и 30 минут.

[00051] «Избавление от тошноты» означает, что пациент сообщил об отсутствии тошноты по прошествии предварительно определенного периода времени после введения лекарственного средства.

[00052] Следует понимать, что термин «упаковка» или «упаковывание» также включает описание «средства для хранения» или «хранения»

[00053] «Избавление от боли» означает, что пациент сообщил об отсутствии головной боли (индекс головной боли = 0) в один или более предварительно определенных моментов времени после введения лекарственного средства. Предпочтительные моменты времени для пациентов с мигренью составляют 1 час, 2 часа и 4 часа. Предпочтительные

моменты времени для пациентов с кластерной головной болью составляют 15 минут и 30 минут.

[00054] «Облегчение боли» означает, что пациент сообщил о снижении головной боли, снижении боли от умеренной или тяжелой (индекс головной боли = 3 или 2) до слабой боли или отсутствия боли (индекс головной боли = 1 или 0) по прошествии одного или более предварительно определенных периодов времени после введения лекарственного средства. Предпочтительные моменты времени для пациентов с мигренью составляют 1 час, 2 часа и 4 часа. Предпочтительные моменты времени для пациентов с кластерной головной болью составляют 15 минут и 30 минут.

[00055] Термины «пациент» и «субъект» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к позвоночному, предпочтительно к млекопитающему. Млекопитающие включают, но не ограничиваются указанным, человека.

[00056] Термин «псилоцибин» включает без ограничения его соли, энантиомеры, рацемические смеси, полиморфы, аналоги, пролекарства, производные, гомологи и аморфные формы.

[00057] «Скорость высвобождения» лекарственного средства в настоящем документе относится к количеству лекарственного средства, высвобождаемого из лекарственной формы или фармацевтической композиции за единицу времени, например, к количеству лекарственного средства в миллиграммах, высвобождаемому за час (мг/ч). Скорость высвобождения лекарственного средства для лекарственных форм, как правило, измеряют как скорость растворения *in vitro*, т.е. как количество лекарственного средства, высвобождаемого из лекарственной формы или фармацевтической композиции за единицу времени, при измерении в соответствующих условиях и в подходящей текучей среде.

[00058] Термин «стабильный» или «стабильный при хранении» в настоящем документе относится к составу агента и означает, что состав агента не подвержен нежелательным химическим или физическим изменениям, включая разложение, разрушение или инактивацию. «Стабильный» в настоящем документе при описании

покрытия также обозначает механически стабильный, т.е. не подверженный нежелательному смещению или удалению с поверхности, на которую нанесено покрытие.

[00059] Термин «терапевтически эффективный» или «терапевтически эффективное количество» в настоящем документе относится к количеству биологически активного агента, необходимому для стимуляции или инициирования желаемого благоприятного результата. Количество биологически активного агента, применяемого в покрытиях согласно изобретению, может представлять собой количество, необходимое для доставки количества биологически активного агента, необходимого для достижения желаемого результата. На практике, указанное количество может широко варьироваться в зависимости от конкретного доставляемого биологически активного агента, участка доставки и кинетики растворения и высвобождения при доставке биологически активного агента в ткани кожи.

[00060] Термин « T_{max} » относится к периоду времени от начала доставки до максимальной концентрации биологически активного агента в плазме.

[00061] Термин «3,4-метилendioксиметамфетамин» или «МДМА» включает без ограничения его соли, энантиомеры, рацемические смеси, полиморфы, аналоги, пролекарства, производные, гомологи и аморфные формы.

[00062] Термин «диэтиламид лизергиновой кислоты» или «ЛСД» включает без ограничения его соли, энантиомеры, рацемические смеси, полиморфы, аналоги, пролекарства, производные, гомологи и аморфные формы.

В. СИСТЕМА ВНУТРИКОЖНОЙ ДОСТАВКИ

[00063] Устройство и способ для внутрикожной доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА в соответствии с настоящим изобретением включает систему внутрикожной доставки, содержащую микроигольный элемент (или систему), содержащий множество микроигл (или их матрицу), которые выполнены с возможностью прокалывания рогового слоя и достижения нижележащего слоя эпидермиса или слоев эпидермиса и дермы.

[00064] В одном из вариантов реализации система внутрикожной доставки представляет собой технологию чрескожной или внутрикожной доставки лекарственного средства, которая включает одноразовую накладку, содержащий элемент с микровыступами, расположенный в центре адгезивной подложки. Элемент с микровыступами содержит микроиглы из титана (или другого жесткого материала, включая пластмассу или полимерный материал, такой как полиэфирэфиркетон (ПЭЭК)), на которые нанесено покрытие сухого состава лекарственного продукта. Накладка размещена в удерживающем кольце с образованием накладочного узла. Накладочный узел размещен с возможностью удаления в ручном аппликаторе с образованием системы внутрикожной доставки. Аппликатор обеспечивает приложение накладки при определенной скорости и энергии приложения на участок внутрикожного введения. Аппликатор может быть выполнен с возможностью одноразового приложения или может быть многоразовым.

[00065] Более конкретно, накладка может содержать матрицу размером от примерно 3 до 6 см² из титановых микроигл с длиной порядка 200-350 микрон, содержащую покрытие гидрофильного состава соответствующего лекарственного средства и прикрепленную к адгезивной подложке. Максимальное количество активного лекарственного средства, которое может быть нанесено в качестве покрытия на микроигльную матрицу в накладке, зависит от активного фрагмента состава лекарственного средства, массы вспомогательных веществ в составе лекарственного средства и площади поверхности микроигльной матрицы, на которую наносят покрытие. Например, можно применять наклейки с микроигльными матрицами размером примерно 1 см², 2 см², 3 см², 4 см², 5 см² и 6 см². Наклейку прикладывают при помощи ручного аппликатора, который вдавливают микроиглы в кожу практически на одинаковую глубину при каждом приложении, в область капиллярного русла, обеспечивая растворение и всасывание покрытия с лекарственным средством, не доходя до нервных окончаний в коже. Типовое время приложения наклейки составляет от примерно 15 до 45 минут или менее, что снижает вероятность раздражения кожи. Номинальная энергия аппликатора от примерно 0,20 до 0,60 джоуля, как правило, позволяет достигать хорошего баланса ощущений при ударе и прокалывании при использовании матрицы. Фактическая кинетическая энергия в момент удара может быть меньше указанных номинальных значений вследствие неполного распрямления пружины аппликатора, потерь энергии при

извлечении накладки из удерживающего кольца и других потерь, которые суммарно могут составлять примерно 25% от номинального значения. Дополнительное описание технологии авторов изобретения представлено в опубликованной заявке на патент США №US20190070103.

1. ДИЗАЙН МАТРИЦЫ

[00066] На тип матрицы, применяемой для конкретного активного агента, влияет ряд переменных. Например, разные формы (например, формы, напоминающие кончик стрелы, как показано на ФИГ. 31, крюк, конус или монумент Вашингтону, ФИГ. 1(A)-(B) в US20190070103) могут обеспечивать более высокое количество вводимого лекарственного средства, при этом длина микровыступов может быть увеличена для обеспечения большей движущей силы при прокалывании. Роговой слой имеет толщину порядка 10-40 мкм, и микровыступы должны иметь надлежащий размер, толщину и форму, чтобы проникать и обеспечивать доставку лекарственного средства через роговой слой. На ФИГ. 31 в US20190070103, выполненной не в масштабе, продемонстрировано взаимодействие матрицы с кожей, при котором микровыступы проникают в роговой слой, и образуется граница соприкосновения субстрата с поверхностью кожи. Предпочтительно, следует обеспечивать покрытие с повышенной толщиной на микровыступах, которые проникают в роговой слой, и не допускать при этом нанесения покрытия на субстрат или основу («желобки») в матрице, которые не проникают в роговой слой. Повышенная площадь поверхности обеспечивает нанесение более толстого покрытия, которое не затрагивает основу или желобки матрицы. Покрытие наносят только на микровыступы. Кроме того, повышенное прокалывающее усилие, требуемое для более объемных выступов, содержащих покрытие, может компенсироваться повышенной длиной и пониженной плотностью неровностей на см².

[00067] Примеры систем внутрикожной доставки, которые можно применять в настоящем изобретении, включают технологии доставки лекарственного средства, описанные в патентах США №6083196; 6091975; 6050988; 6855131; 8753318; 9387315; 9192749; 7963935; 7556821; 9295714; 8361022; 8633159; 7419481; 7131960; 7798987; 7097631; 9421351; 6953589; 6322808; 6083196; 6855372; 7435299; 7087035; 7184826;

7537795; 8663155 и опубликованных заявках на патент США US20080039775; US20150038897; US20160074644; и US20020016562. В описанных системах и устройствах применяют прокалывающие элементы разных форм и размеров, которые прокалывают наружный слой (т.е. роговой слой) кожи и, таким образом, усиливают перенос агента. Прокалывающие элементы, в общем случае, выступают в перпендикулярном направлении из тонкого плоского элемента подложки, такого как подкладка или лист. Прокалывающие элементы, как правило, являются небольшими, некоторые из них имеют длину микровыступов всего лишь от примерно 25 до 400 микрон и толщину микровыступов от примерно 5 до 50 микрон. Указанные мелкие прокалывающие/режущие элементы создают соответствующие небольшие микрощели/микроразрезы в роговом слое для усиления чрескожной/внутрикожной доставки агента. Доставляемый агент соединен с одним или более микровыступами, предпочтительно, путем нанесения на микровыступы покрытия состава на основе псилоцибина, ЛСД или МДМА с образованием твердого сухого покрытия или, необязательно, с применением резервуара, который сообщается с роговым слоем после образования микрощелей, или путем образования микровыступов твердых составов на основе псилоцибина, ЛСД или МДМА, которые растворяются после нанесения. Микровыступы могут быть сплошными или полыми и могут дополнительно включать отличительные элементы устройства, выполненные с возможностью введения и/или увеличения объема покрытия, такие как отверстия, канавки, неровности поверхности или схожие модификации, при этом отличительные элементы обеспечивают увеличенную площадь поверхности, на которую может быть нанесено большее количество покрытия. Микроиглы могут быть изготовлены из нержавеющей стали, титана, никель-титановых сплавов или схожих биосовместимых материалов, таких как полимерные материалы.

[00068] В настоящее изобретение, таким образом, включены накладки и микроигольные матрицы, имеющие следующие отличительные признаки:

[00069] **Размер накладки:** От примерно 1 до 20 см² или от примерно 2 до 15 см², или от примерно 4 до 11 см², или примерно 5 см², или примерно 10 см².

[00070] **Размер подложки:** От примерно 0,5 до 10 см² или от примерно 2 до 8 см², или от примерно 3 до 6 см², или примерно 3 см², или примерно 3,13 см², или примерно 6 см².

[00071] Размер матрицы: От примерно 0,5 до 10 см² или от примерно 2 до 8 см², или от примерно 2,5 до 6 см², или примерно 2,7 см², или примерно 5,5 см²., или примерно 2,74 см², или примерно 5,48 см².

[00072] Плотность (микровыступы/см²): По меньшей мере примерно 10 микровыступов/см² или в диапазоне от примерно 200 до 2000 микровыступов/см², или от примерно 500 до 1000 микровыступов/см², или от примерно 650 до 800 микровыступов/см², или приблизительно 725 микровыступов/см².

[00073] Число микровыступов/матрица: От примерно 100 до 4000 или от примерно 1000 до 3000, или от примерно 1500 до 2500, или от примерно 1900 до 2100, или примерно 2000, или примерно 1987, или от примерно 200 до 8000, или от примерно 3000 до 5000, или от примерно 3500 до 4500, или от примерно 4900 до 4100, или примерно 4000, или примерно 3974.

[00074] Длина микровыступы: От примерно 25 до 600 микрон или от примерно 100 до 500 микрон, или от примерно 300 до 450 микрон, или от примерно 320 до 410 микрон, или примерно 340 микрон, или примерно 390 микрон, или примерно 387 микрон. В других вариантах реализации длина составляет менее 1000 микрон или менее 700 микрон, или менее 500 микрон. Соответственно, микроиглы проникают в кожу на глубину от примерно 25 до 1000 микрон.

[00075] Длина кончика: От примерно 100 до 250 микрон или от примерно 130 до примерно 200 микрон, или от примерно 150 до 180 микрон, или от примерно 160 до 170 микрон, или примерно 165 микрон.

[00076] Ширина микровыступов: От примерно 10 до 500 микрон или от примерно 50 до 300 микрон, или от примерно 75 до 200 микрон, или от примерно 90 до 160 микрон, или от примерно 250 до 400 микрон, или примерно 300 микрон, или примерно 100 микрон, или примерно 110 микрон, или примерно 120 микрон, или примерно 130 микрон, или примерно 140 микрон, или примерно 150 микрон.

[00077] Толщина микровыступов: от примерно 1 микрон до примерно 500 микрон или от примерно 5 микрон до 300 микрон, или от примерно 10 микрон до

100 микрон, или от примерно 10 микрон до 50 микрон, или от примерно 20 микрон до 30 микрон, или примерно 25 микрон.

[00078] **Угол кончика:** примерно 10-70 градусов или примерно 20-60 градусов, или от примерно 30 до 50 градусов, или от примерно 35 до 45 градусов, или примерно 40 градусов.

[00079] **Общее количество активного агента в матрице:** От примерно 0,1 мг до 10 мг или от примерно 0,5 мг до 5 мг, или от примерно 1 мг до 4 мг, или примерно 1 мг, или примерно 1,9 мг, или примерно 3,8 мг, или примерно 2 мг на 3 см².

[00080] **Количество неактивного ингредиента в матрице:** От примерно 0,1 до 10 мг или от примерно 0,2 до 4 мг, или от примерно 0,3 мг до 2 мг, или примерно 0,6 мг, или примерно 0,63 мг, или примерно 1,3 мг, или примерно 1,26 мг. В качестве альтернативы, количество неактивного ингредиента в один-три раза меньше количества активного ингредиента, т.е. составляет от примерно 0,033 мг до примерно 3,33 мг.

[00081] **Толщина покрытия:** от примерно 100 мкм до примерно 500 мкм или от примерно 200 мкм до примерно 350 мкм, или от примерно 250 мкм до примерно 290 мкм, или примерно 270 мкм.

[00082] **Количество активного агента на один микровыступ:** От примерно 0,01 до примерно 100 мкг или от примерно 0,1 до 10 мкг, или от примерно 0,5 до 2 мкг, или примерно 1 мкг, или примерно 0,96 мкг.

[00083] В одном из вариантов реализации микроигольный элемент имеет плотность микроигл по меньшей мере примерно 10 микровыступов/см², более предпочтительно в диапазоне от по меньшей мере примерно 200 до 750 микровыступов/см².

[00084] В одном из вариантов реализации изобретения прокалывающие элементы (т.е. микровыступы или микроиглы) имеют выступающую длину менее 1000 микрон. В дополнительном варианте реализации прокалывающие элементы имеют выступающую длину менее 700 микрон. В других вариантах реализации прокалывающие элементы имеют выступающую длину менее 500 микрон. Предпочтительно, длина

микроиглы составляет от 300 до 400 микрон. Микровыступы дополнительно имеют ширину в диапазоне от примерно 100 до примерно 150 микрон и толщину в диапазоне от примерно 10 до примерно 40 микрон.

[00085] В одном из вариантов реализации элемент с микровыступами изготовлен из нержавеющей стали, титана, никель-титановых сплавов или схожих биосовместимых материалов, таких как полимерные материалы. Элемент с микровыступами содержит биосовместимое покрытие, нанесенное на микроиглы.

[00086] В особенно предпочтительном варианте реализации накладка имеет площадь примерно 5 см^2 и приклеен к титановому субстрату с площадью примерно $3,1 \text{ см}^2$ и толщиной примерно 25 мкм. Субстрат содержит матрицу с микровыступами с площадью примерно $2,74 \text{ см}^2$, содержащую примерно 1987 микровыступов при плотности примерно 725 микровыступов/ см^2 . Сухой состав, содержащийся на каждом микровыступе, может иметь форму, напоминающую мяч для американского футбола, толщина которой сужается от максимального значения порядка 270 мкм, и содержит от примерно 0,96 мкг псилоцибина и примерно 0,32 мкг винной кислоты до примерно 1,9 мг псилоцибина и примерно 0,63 мг винной кислоты на насадку. В качестве альтернативы, сухой состав может содержать от примерно 0,96 мкг МДМА или ЛСД и от примерно 0,32 мкг винной кислоты до примерно 1,9 мг МДМА или ЛСД и примерно 0,63 мг винной кислоты на насадку.

[00087] На ФИГ. 32 в US20190070103 продемонстрирована форма микровыступов согласно предпочтительному варианту реализации перед сгибанием (формованием). Формование матрицы представляет собой способ, в котором отдельные микровыступы изгибают под правильным углом относительно плоскости субстрата. Матрицу размещают поверх формующего инструмента, который содержит полости, в которых размещаются микровыступы. Поверх матрицы размещают эластомерный формующий диск, который вдавливают матрицу в полости формующего инструмента. Эластомер заполняет полости, в результате чего микровыступы изгибаются под желаемым углом. Применение эластомера обладает тем преимуществом, что для эффективного формования матрицы не требуется точное соответствие формующего диска микровыступам

и полостям. Как показано на ФИГ. 32 в US20190070103, микровыступы могут быть по существу прямоугольными и иметь ширину примерно 120 ± 13 мкм и толщину примерно $25,4 \pm 2,5$ мкм. На конце микровыступа находится треугольный кончик, который облегчает проникновение. Угол кончика составляет 40 ± 5 градусов, и длина составляет примерно 165 ± 25 микрон. Перед сгибанием (формованием) из плоскости субстрата микровыступы имеют длину примерно 387 ± 13 мкм, а после сгибания выступают в направлении, перпендикулярном субстрату, примерно на 340 мкм.

[00088] В другом предпочтительном варианте реализации накладка имеет площадь примерно 5 см^2 и приклеен к титановому субстрату с площадью примерно 6 см^2 и толщиной примерно 25 мкм. Субстрат содержит матрицу с площадью примерно $5,5 \text{ см}^2$, содержащую примерно 4000 микровыступов при плотности примерно 725 микровыступов/ см^2 . Сухой состав, содержащийся на каждого микровыступа, имеет форму, напоминающую мяч для американского футбола, толщина которой сужается от максимального значения порядка 270 мкм, и содержит примерно 0,96 мкг псилоцибина и примерно 0,32 мкг винной кислоты или примерно 3,8 мг псилоцибина и примерно 1,3 мг винной кислоты на насадку. Микровыступы имеют длину примерно 387 ± 13 мкм, ширину примерно 120 ± 13 мкм и толщину примерно $25,4 \pm 2,5$ мкм. Микровыступы являются прямоугольными и содержат треугольный кончик, облегчающий проникновение. Угол кончика составляет 40 ± 5 градусов, и длина составляет примерно 165 ± 25 микрон.

[00089] В качестве альтернативы, сухой состав, содержащийся на каждом микровыступе, имеет форму, напоминающую мяч для американского футбола, толщина которой сужается от максимального значения порядка 270 мкм, и содержит примерно 0,96 мкг ЛСД или МДМА и примерно 0,32 мкг винной кислоты или примерно 3,8 мг ЛСД или МДМА и примерно 1,3 мг винной кислоты на насадку.

[00090] Точная комбинация объема, длины и плотности, которая обеспечивает желаемый уровень проникновения, может варьироваться и зависеть от лекарственного средства, его дозы, заболевания или состояния, которое лечат, и частоты введения. Таким образом, эффективность доставки лекарственного средства с применением конкретной матрицы (т.е. количество лекарственного средства, доставляемого в кровотоки) может

варьироваться от примерно 40% до 100%, или составлять примерно 40%, или примерно 50%, или примерно 60%, или примерно 70%, или примерно 80%, или примерно 90%, или примерно 100%.

2. УДАРНЫЙ АППЛИКАТОР

[00091] Как проиллюстрировано на ФИГ. 4(A)-(B), 5(A)-(E) в US20190070103, система внутрикожной доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать ударный аппликатор, имеющий корпус и поршень, выполненный с возможностью перемещения внутри корпуса, при этом поверхность поршня плотно прижимает («ударяет») накладку к коже, в результате чего микровыступы прокалывают роговой слой. Аппликатор выполнен с возможностью приложения микроигльной матрицы к роговому слою при плотности ударной энергии по меньшей мере 0,05 джоуля на см² за 10 миллисекунд или менее или примерно 0,26 джоуля на см² за 10 миллисекунд или менее, или примерно 0,52 джоуля на см² за 10 миллисекунд или менее.

[00092] Как проиллюстрировано на ФИГ. 2(A) и 2(B) в US20190070103, система внутрикожной доставки содержит накладку, имеющий адгезивную подложку с одной стороны и блестящую металлическую поверхность с другой стороны, содержащую матрицу из микроигл с покрытием лекарственного средства. Накладка может быть приложена к коже путем прижатия блестящей металлической поверхности к коже либо вручную, либо, предпочтительно, при помощи аппликатора. Предпочтительно, аппликатор прикладывает накладку к коже при плотности ударной энергии 0,26 джоуля на см² за 10 миллисекунд или менее. Как проиллюстрировано на ФИГ. 2A, 2B, 3A и 3B в US20190070103, накладка может быть соединена с и закреплена в удерживающей кольцевой структуре с образованием накладочного узла. Удерживающее кольцо выполнено с возможностью введения в ударный адаптер и прикрепляет накладку к аппликатору с возможностью извлечения. Удерживающая кольцевая структура может содержать внутреннее кольцо и внешнее кольцо, которые выполнены с возможностью введения адгезивной наклейки и микроигльной матрицы. На ФИГ. 5(A)-(E) в US20190070103 продемонстрирован один из вариантов реализации заявленного изобретения, в котором пользователь с легкостью может

соединить ударный аппликатор с удерживающим кольцом, в котором уже размещены накладка и микроигольная матрица. Согласно изображению, после соединения удерживающего кольца и ударного аппликатора пользователь может разблокировать ударный аппликатор, повернув колпачок аппликатора. На ФИГ. 5(С) в US20190070103 показано, что затем пользователь может прижать аппликатор к коже для размещения наклейки и приложения его к коже. Наклейка прикрепляется к коже пациента с возможностью удаления, а удерживающее кольцо остается прикрепленным к аппликатору. Как показано на ФИГ. 4(А) и 4(В) в US20190070103, удерживающее кольцо обратимо прикреплено к ударному аппликатору, в результате чего ударный аппликатор может быть повторно использован во время последующих процедур введения дополнительных накладочных узлов и возможно с применением других активных ингредиентов и в отношении других болезненных состояний.

[00093] В другом варианте реализации наклейка и аппликатор поставляются в виде единого интегрированного блока с упаковкой, которая обеспечивает стабильность и стерильность состава. Пользователь извлекает систему из упаковки и наносит наклейку примерно так же, как описано выше. Затем использованный аппликатор утилизируют. Указанный вариант реализации, хотя и приводит к некоторому повышению стоимости одной дозы, обеспечивает систему, которая является менее сложной, имеет меньший размер и массу и легче в использовании.

[00094] Настоящее изобретение также можно применять совместно с широким спектром активных чрескожных систем (в отличие от пассивных ручных устройств внутриможной доставки, описанных в настоящем документе), так как изобретение не ограничено никаким образом в указанном отношении.

[00095] В некоторых активных чрескожных системах применяется электроперенос. Иллюстративные системы доставки лекарственных средств на основе электропереноса описаны в патентах США №5147296; 5080646; 5169382 и 5169383, содержание которых включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылок. Один из широко применяемых способов электропереноса, ионтофорез, подразумевает индуцируемый электрическим полем перенос заряженных ионов. Электроосмос, другой

тип способа электропереноса, применяемый в чрескожном переносе незаряженных или нейтрально заряженных молекул (например, для чрескожного отбора глюкозы), включает перемещение растворителя с агентом через мембрану под воздействием электрического поля. Электропорация, еще один тип электропереноса, включает прохождение агента через поры, образованные в результате приложения электрического импульса, импульса высокого напряжения, к мембране. Во многих случаях одновременно может происходить более чем один из отмеченных процессов, выраженных в разной степени. Соответственно, термин «электроперенос» приведен в настоящем документе в самой широкой обоснованной интерпретации и включает индуцированный или усиленный электрическим полем перенос по меньшей мере одного заряженного или незаряженного агента или их смесей, независимо от конкретного(-ых) механизма(-ов), посредством которого(-ых) осуществляется фактический перенос агента.

[00096] Кроме того, любой другой способ усиления переноса, включая, но не ограничиваясь указанными, химическое усиление проникновения, лазерную абляцию, нагревательные, ультразвуковые или пьезоэлектрические устройства, можно применять совместно с предложенным в настоящем документе изобретением.

3. АКТИВНЫЕ АГЕНТЫ И БИОСОВМЕСТИМОЕ ПОКРЫТИЕ

[00097] Составы покрытия, наносимые на элемент с микровыступами, описанный выше, для получения твердых покрытий, содержат жидкость, предпочтительно водный состав, содержащий по меньшей мере один биологически активный агент, который может быть растворен в биосовместимом носителе или суспендирован в носителе. Биологически активный агент может представлять собой псилоцибин или МДМА или их фармацевтически приемлемые соли, аналоги, энантиомеры, рацемические смеси, производные, пролекарства или полиморфы, такие как описано в патенте США №10519175.

[00098] Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения ацетат, пропионат, бутират, пентаноат, гексаноат, гептаноат, левулинат, хлорид, бромид, цитрат, сукцинат, малеат, гликолят, глюконат, глюкуронат, 3-гидроксиизобутират, трикарбаллиллат, малонат, адипат, цитраконат, глутарат, итаконат, мезаконат, цитрамалат, диметилпропионат, тиглат, глицерат, метакрилат, изокротонат,

13-гидроксibuтират, крoтoнат, aнгeлат, гидрaкpилaт, aскoрбaт, aспaртaт, глyтaмaт, 2-гидpoкcиизoбyтиpaт, лaктaт, мaлaт, пиpyвaт, фyмaрaт, тaртpaт, нитpaт, фoсфaт, бeнзoлcyлфoнaт, мeтaнcyлфoнaт, cyлфaт и cyлфoнaт.

[00099] Koнцeнтpaцию биoлoгичecки aктивнoгo ингpeдиeнтa и вcпoмoгaтeльнoгo вeщecтвa нeoбxoдимo тщaтeльнo кoнтpoлиpoвaть для дocтижeния жeлaeмoгo кoличecтвa aктивнoгo ингpeдиeнтa пpи пpиeмлeмoй тoлщинe пoкpытия, нeдoпyщeния впитывaния coстaвa пoкpытия в ocнoвy микpoигoльнoй мaтpицы, пoддepжaния oднopoднocти пoкpытия и oбeспeчeния cтaбильнocти. B oднoм из вapиaнтoв peaлизaции aктивный aгeнт пpиcyтcтвyeт в coстaвe пoкpытия в кoнцeнтpaции oт пpимepнo 1% (мacc./мacc.) дo пpимepнo 60% (мacc./мacc.), пpeдпoчтитeльнo oт пpимepнo 15% дo 60% или бoлee пpeдпoчтитeльнo oт 35% дo 45%. Coстaв мoжeт дoпoлнитeльнo coдepжaть кислoтy в кoнцeнтpaции oт пpимepнo 0,1% (мacc./мacc.) дo пpимepнo 20% (мacc./мacc.). Укaзaннaя кислoтa мoжeт быть выбpaнa из виннoй кислoты, лимoннoй кислoты, янтapнoй кислoты, яблoчнoй кислoты, мaлeинoвoй кислoты, aскoрбинoвoй кислoты, мoлoчнoй кислoты, xлoрoвoдopoднoй кислoты, кaк пo oтдeльнocти, тaк и в кoмбинaции. B дpyгoм вapиaнтe peaлизaции в coстaвe пoкpытия oтнoшeниe aктивнoгo aгeнтa к кислoтe coстaвляeт пpимepнo 1:1, пpимepнo 2:1, пpимepнo 3:1, пpимepнo 4:1 или пpимepнo 5:1.

[000100] B нacтoящee изoбpeтeниe дoпoлнитeльнo включeн coстaв пoкpытия, coдepжaщий пpимepнo 33% (мacc./мacc.) ocнoвaния пcилoцибинa, ЛCД или МДМA и пpимepнo 11% (мacc./мacc.) виннoй кислoты. B нeкoтoрых вapиaнтax peaлизaции кислoтa пpeдcтaвляeт coбoй oднo из виннoй кислoты, лимoннoй кислoты, янтapнoй кислoты, яблoчнoй кислoты или мaлeинoвoй кислoты и пpиcyтcтвyeт в кoличecтвe oт пpимepнo 0,33% дo 10% (мacc./мacc.) или oт пpимepнo 8,33% дo пpимepнo 16,67% (мacc./мacc.), или пpимepнo 13,33% (мacc./мacc.), или пpимepнo 15% (мacc./мacc.), или пpимepнo 6,67% (мacc./мacc.). B нeкoтoрых вapиaнтax peaлизaции coстaв пoкpытия coдepжит 45% (мacc./мacc.) aктивнoгo aгeнтa, 15% (мacc./мacc.) кислoты и 40% (мacc./мacc.) вoды.

[000101] Пpeдпoчтитeльнo, пcилoцибин, ЛCД или МДМA пpиcyтcтвyeт в coстaвe пoкpытия в кoнцeнтpaции oт 20% (мacc./мacc.) дo 50% (мacc./мacc.), и cлaбaя кислoтa

(винная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота) присутствует в составе покрытия в количестве от 6,67% (масс./масс.) до 16,67% (масс./масс.).

[000102] Поверхностно-активные вещества могут быть включены в состав покрытия. Поверхностно-активные вещества, подходящие для включения в составы покрытия, включают, но не ограничиваются указанными, полисорбат 20 и полисорбат 80. Поверхностно-активные вещества, как правило, применяют для улучшения доставки лекарственных средств в качестве усилителей проникновения. Тем не менее, авторы изобретения обнаружили, что поверхностно-активные вещества приводили к образованию волнообразных неровностей в составе покрытия, что является показателем неоднородности пленки и является крайне нежелательным. Авторы изобретения обнаружили, что потребность в поверхностно-активных веществах и других усилителях проникновения может быть устранена благодаря применению заявленного изобретения, в частности, заявленных накладок для чрескожной доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА. Кроме того, авторы изобретения неожиданно обнаружили, что покрытие микроиглы позволяло избежать протекания, и покрытие в достаточной степени прикреплялось к микровыступам в процессе изготовления микроигольных матриц, несмотря на отсутствие поверхностно-активного вещества.

[000103] Антиоксиданты могут быть включены в состав покрытия. Антиоксиданты, подходящие для включения в составы покрытий, включают, но не ограничиваются указанными, метионин, аскорбиновую кислоту и ЭДТА.

[000104] Состав покрытия дополнительно содержит жидкость, предпочтительно воду, в количестве, достаточном (qs ad) для доведения количества состава до 100% перед сушкой на микроиглах. pH жидкого состава покрытия может составлять менее чем примерно pH 8. В других случаях pH составляет от примерно pH 3 до 7,4 или примерно от pH 3 до 6,5, или примерно от pH 3,5 до 4,5. Предпочтительно, pH состава покрытия составляет менее чем примерно pH 8. Более предпочтительно, pH состава покрытия составляет от 3 до 7,4. Еще более предпочтительно, pH состава покрытия составляет от 3,5 до 5,5.

[000105] Жидкие составы покрытия согласно настоящему изобретению, в общем случае, характеризуются способностью равномерного нанесения покрытия на микроиглы в надлежащем количестве и с требуемой морфологией и обеспечивают стабильный твердый (высушенный) состав, содержащий менее 5% воды, предпочтительно менее 3%. Жидкие составы наносят на микроигольные матрицы и кончики микровыступов при помощи специально созданного устройства для нанесения покрытия, которое позволяет точно контролировать глубину погружения кончиков микровыступов в жидкую пленку. Примеры подходящих способов нанесения покрытия описаны в патенте США №6855372, содержание которого включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки. Соответственно, вязкость жидкости влияет на описанный способ нанесения покрытия на элемент с микровыступами. См. Ameri, M.; Fan, S C.; Маа, Y F (2010); "Parathyroid hormone PTH(1-34) formulation that enables uniform coating on a novel transdermal microprojection delivery system;" *Pharmaceutical Research*, 27, стр. 303-313; также см. Ameri M, Wang X, Маа Y F (2010); "Effect of irradiation on parathyroid hormone PTH(1-34) coated on a novel transdermal microprojection delivery system to produce a sterile product adhesive compatibility;" *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99, 2123-34.

[000106] Составы покрытия, содержащие псилоцибин, ЛСД или МДМА, имеют вязкость менее чем примерно 500 сантипуаз (сП) и более 3 сП или менее чем примерно 400 сП и более 10 сП, или менее чем примерно 300 сП и более 50 сП, или менее 250 сП и более чем примерно 100 сП. В некоторых вариантах реализации вязкость жидкого состава перед нанесением покрытия составляет по меньшей мере 20 сП. В других вариантах реализации вязкость составляет примерно 25 сП или примерно 30 сП, или примерно 35 сП, или примерно 40 сП, или примерно 45 сП, или примерно 50 сП, или примерно 55 сП, или примерно 60 сП, или примерно 65 сП, или примерно 70 сП, или примерно 75 сП, или примерно 80 сП, или примерно 85 сП, или примерно 90 сП, или примерно 95 сП, или примерно 100 сП, или примерно 150 сП, или примерно 200 сП, или примерно 300 сП, или примерно 400 сП, или примерно 500 сП. В других вариантах реализации вязкость составляет более чем примерно 25 сП или более чем примерно 30 сП, или более чем примерно 35 сП, или более чем примерно 40 сП, или более чем примерно 45 сП, или более чем примерно 50 сП, или более чем примерно 55 сП, или более чем примерно 60 сП, или более чем примерно 65 сП, или более чем примерно 70 сП, или более чем примерно 75 сП,

или более чем примерно 80 сП, или более чем примерно 85 сП, или более чем примерно 90 сП, или более чем примерно 95 сП, или более чем примерно 100 сП, или более чем примерно 150 сП, или более чем примерно 200 сП, или более чем примерно 300 сП, или более чем примерно 400 сП, или менее чем примерно 500 сП. В предпочтительном варианте реализации вязкость состава покрытия составляет более чем примерно 80 сП и менее чем примерно 350 сП; в другом предпочтительном варианте реализации вязкость составляет более чем примерно 100 сП и менее чем примерно 350 сП; и в другом предпочтительном варианте реализации вязкость составляет более чем примерно 100 сП и менее чем примерно 250 сП.

[000107] После нанесения на микровыступы состав покрытия может иметь среднюю толщину от примерно 10 до примерно 400 микрон, или от примерно 30 до примерно 300 микрон, или от примерно 100 микрон до примерно 175 микрон, или от примерно 115 до примерно 150 микрон, или примерно 135 микрон при измерении относительно поверхности микровыступов. Несмотря на то, что состав покрытия на микровыступы предпочтительно должен иметь однородную толщину, она может незначительно варьироваться, что обусловлено способом изготовления. Как показано на ФИГ. 31 в US20190070103, микровыступы, в общем случае, содержат равномерное покрытие, так как они проникают в роговой слой. В некоторых вариантах реализации покрытие охватывает не всю длину микровыступов от кончика до основания; напротив, покрытие охватывает часть длины микровыступов при измерении от кончика до основания, по меньшей мере от примерно 10% до примерно 80%, или от 20% до примерно 70%, или от примерно 30% до примерно 60%, или от примерно 40% до примерно 50% длины микровыступов.

[000108] Жидкий состав покрытия наносят на матрицу с микровыступами для доставки дозы активного агента в количестве от примерно 0,1 мг до 10 мг на матрицу. В случае псилоцибина, ЛСД или МДМА доза, доставляемая в роговой слой каждой матрицей (при применении наклейки или иной формы), составляет от примерно 0,25 мг до примерно 10 мг или примерно 1 мг или более, или примерно 1,9 мг или более, или примерно 2 мг или более, или примерно 3 мг или более, или примерно 3,8 мг или более, или примерно 4 мг или более, или примерно 5 мг или более. В одном из вариантов реализации количество

псилоцибина, ЛСД или МДМА, содержащегося в составе покрытия, составляет 1-1000 мкг или 10-100 мкг. В одном из вариантов реализации матрица имеет размер примерно $5,5 \text{ см}^2$ и содержит дозу примерно 3,8 мг псилоцибина, ЛСД или МДМА, или матрица имеет размер примерно 3 см^2 и содержит дозу примерно 3,8 мг, или матрица имеет размер примерно 3 см^2 и содержит дозу примерно 1,9 мг. Количество псилоцибина, ЛСД или МДМА или схожего активного агента на каждом микровыступе может составлять от примерно 0,001 до примерно 1000 мкг или от примерно 0,01 до примерно 100 мкг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мкг, или от примерно 0,5 до примерно 2 мкг. В одном из вариантов реализации количество псилоцибина, ЛСД или МДМА или схожего активного агента на каждом микровыступе составляет примерно 1 мкг. Форма и размер микровыступа в значительной степени влияют на количество вводимого лекарственного средства и эффективность доставки лекарственного средства.

[000109] Важно отметить, что действие составов согласно настоящему изобретению обусловлено в первую очередь не усилителями проникновения, которые способствуют всасыванию активного агента в кровоток. Усилители проникновения, такие как Azone® и жирные кислоты, часто вызывают раздражение кожи и имеют другие недостатки. Таким образом, системы согласно настоящему изобретению либо вообще не содержат усилитель проникновения, либо по существу не содержат его. В других вариантах реализации в высушенном составе присутствует менее 15% (масс./масс.) усилителя проникновения или менее 10% (масс./масс.), или менее 5% (масс./масс.), или менее 2,5% (масс./масс.), или менее 1% (масс./масс.).

[000110] Составы биологически активных агентов, в общем случае, получают в виде твердого покрытия путем сушки состава покрытия на микровыступах, как описано в опубликованной заявке на патент США №2002/0128599. Состав покрытия, как правило, представляет собой водный состав. В процессе сушки удаляют основную часть всех летучих веществ, включая воду; тем не менее, готовое твердое покрытие по-прежнему может содержать примерно 1% (масс./масс.) воды или примерно 2% (масс./масс.) воды, или примерно 3% (масс./масс.) воды, или примерно 4% (масс./масс.) воды, или примерно 5% (масс./масс.) воды. Содержание кислорода и/или воды в составах снижают с применением сухой инертной атмосферы и/или частичного вакуума. В твердом покрытии на матрице с

микровыступами лекарственное средство может присутствовать в количестве менее чем примерно 10 мг на единичную дозу или менее чем примерно 4 мг, или менее чем примерно 3 мг, или менее чем примерно 2 мг, или менее чем примерно 1 мг. Если учитывать вспомогательные вещества, общая масса твердого покрытия может составлять менее чем примерно 15 мг на единичную дозу.

[000111] Элемент с микровыступами, как правило, присутствует на адгезивной подложке, которая прикреплена к одноразовому полимерному удерживающему кольцу. Указанный блок упакован отдельно в пакет или полимерный контейнер. Помимо сборного блока указанная упаковка содержит мертвый объем, который соответствует объему по меньшей мере 3 мл. Указанный большой объем (по сравнению с объемом покрытия) выступает в качестве поглотителя части воды. Например, при 20°C количество воды, присутствующей в атмосфере объемом 3 мл, определяемое давлением ее паров, составляет примерно 0,05 мг в насыщенном состоянии, и, как правило, такое же количество остаточной воды присутствует в твердом покрытии после сушки. Таким образом, хранение в сухой инертной атмосфере и/или в условиях частичного вакуума может дополнительно уменьшать содержание воды в покрытии, в результате чего улучшается стабильность.

[000112] Согласно изобретению покрытие можно наносить на микровыступы разными известными способами. Например, покрытие можно наносить только на те части элемента с микровыступами или микровыступов, которые прокалывают кожу (например, кончики). Затем покрытие сушат с получением твердого покрытия. Один из указанных способов нанесения покрытия включает нанесение покрытия погружением. Нанесение покрытия погружением может быть описано как способ нанесения покрытия на микровыступы путем частичного или полного погружения микровыступов в раствор покрытия. Благодаря применению способа частичного погружения появляется возможность ограниченного нанесения покрытия только на кончики микровыступов.

[000113] Дополнительный способ нанесения покрытия включает нанесение покрытия на валках, в котором применяют валковый механизм нанесения покрытия, который схожим образом ограничено наносит покрытие только на кончики микровыступов. Способ нанесения покрытия на валках описан в опубликованной заявке на

патент США №2002/0132054. Как подробно обсуждается в представленном документе, описанный способ нанесения покрытия на валках обеспечивает гладкое покрытие, которое не удаляется с микровыступов во время прокалывания кожи.

[000114] Дополнительный способ нанесения покрытия, который можно применять в рамках объема настоящего изобретения, включает нанесение покрытия распылением. Нанесение покрытия распылением может включать получение аэрозольной суспензии композиции покрытия. В одном из вариантов реализации аэрозольную суспензию, имеющую размер капель от примерно 10 до 200 пиколитров, распыляют на микровыступы, а затем сушат.

[000115] Для нанесения покрытия на микровыступы также можно применять способ нанесения покрытия по шаблону. Нанесение покрытия по шаблону можно проводить с применением дозирующей системы для размещения наносимой жидкости на поверхности микровыступов. Количество наносимой жидкости предпочтительно составляет от 0,1 до 20 нанолитров/микровыступ. Примеры подходящих точно откалиброванных жидкостных дозаторов описаны в патентах США №5916524; 5743960; 5741554; и 5738728; содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылок.

[000116] Составы или растворы покрытий для микровыступов также можно прикладывать с применением технологии струйной печати, в которой используют известные электромагнитные клапана-дозаторы, необязательно средства переноса текучих сред и средства размещения, которые в общем случае регулируют при помощи электрического поля. Для нанесения покрытия по шаблону согласно настоящему изобретению также можно применять другую технологию нанесения жидкостей, известную в печатной промышленности, или схожую технологию нанесения жидкостей, известную в данной области техники.

[000117] В одном из вариантов реализации изобретения толщина высушенных составов покрытия, содержащих псилоцибин, ЛСД или МДМА, составляет от примерно 10 до 100 микрон при измерении от поверхности микровыступа или от примерно 20 до 80 микрон, или от примерно 30 до 60 микрон, или от примерно 40 до 50 микрон. Желаемая

толщина покрытия зависит от нескольких факторов, включая требуемую дозу и, следовательно, толщину покрытия, необходимую для доставки дозы, плотность микровыступов на единицу площади листа, вязкость, растворимость и концентрацию композиции покрытия и выбранный способ нанесения покрытия. Толщину покрытия, наносимого на микровыступы, также можно регулировать для оптимизации стабильности псилоцибина, ЛСД или МДМА. Известные адъюванты также можно добавлять в составы покрытия при условии, что они не влияют отрицательно на требуемые характеристики растворимости и вязкости состава покрытия, а также на физическую целостность высушенного покрытия.

[000118] Покрытие наносят на микроиглы, выступающие из основания, или желобков, микроигольной матрицы. Покрытие наносят на кончики микроигл, и предполагается, что оно не покрывает микроиглы и поверхность микроигольной матрицы. Это снижает количество лекарственного средства на чрескожной накладке, что является предпочтительным в свете Руководства FDA в отношении опасности остаточных лекарственных средств на системах чрескожной доставки, согласно которому предполагается, что количество остаточного лекарственного средства в системе должно быть минимизировано. См. Руководство FDA для отрасли: Остаточные лекарственные средства в системах чрескожной и схожей доставки лекарственных средств (август 2011 года). Стратегия авторов изобретения заключалась в максимизации высвобождения лекарственного средства в кожу на единицу площади без избыточного применения лекарственного средства в качестве покрытия.

[000119] После нанесения покрытия состав покрытия сушат на микровыступах с использованием разных средств. Элемент с микровыступами с нанесенным покрытием можно сушить в комнатных условиях. Тем не менее, для сушки состава покрытия на микровыступах можно применять разную температуру и уровень влажности. Кроме того, элемент с покрытием можно нагревать, хранить в вакууме или над осушителем, лиофилизировать, сушить замораживанием или схожими способами для удаления остаточной воды из покрытия.

[000120] Покрытие можно наносить при температуре окружающей среды с применением раскатного цилиндра, вращающегося при 50 об./мин, в резервуаре с составом лекарственного средства (объемом 2 мл) с получением пленки контролируемой толщины порядка 270 мкм. Дополнительную информацию о способе нанесения покрытия можно найти в патенте США №6855372. Матрицы с микровыступами погружают в пленку лекарственного средства и регулируют количество покрытия при помощи числа погружений в (прохождений через) пленку лекарственного средства.

[000121] Во время сушки могут возникать проблемы с получением однородного покрытия на микровыступах с контролируемой и постоянной толщиной. Одна из распространенных проблем при нанесении покрытий на чрескожные накладки, называемая образованием «капель» или «падающих капель», возникает во время сушки покрытия при его накоплении на кончиках микровыступов в виде «падающих капель». Указанная форма падающей капли может затуплять острый конец микроиглы, что потенциально может снижать эффективность и равномерность проникновения. Неравномерные слои состава на микровыступах приводят к неравномерной, а иногда и ненадлежащей доставке лекарственного средства. Кроме того, проблемы во время сушки вызывают проблемы при контроле качества состава покрытия. Предпочтительные жидкие составы покрытия содержат псилоцибин, ЛСД или МДМА в количестве от 30% (масс./масс.) до примерно 60% (масс./масс.), предпочтительно от примерно 40% (масс./масс.) до примерно 50% (масс./масс.), более предпочтительно примерно 45% (масс./масс.) и винную кислоту в количестве от примерно 5% (масс./масс.) до примерно 25% (масс./масс.), предпочтительно от примерно 10% (масс./масс.) до примерно 20% (масс./масс.), более предпочтительно примерно 15% (масс./масс.) в жидком носителе, предпочтительно в воде, более предпочтительно в деионизированной воде. При применении указанных жидких составов покрытий авторы изобретения неожиданно обнаружили, что для предотвращения образования капель требовалось поддерживать вязкость от примерно 150 сП до примерно 350 сП, предпочтительно от примерно 200 сП до примерно 300 сП, более предпочтительно примерно 250 сантипуаз и поверхностное натяжение от примерно 50 мН·м⁻¹ до примерно 72 мН·м⁻¹, предпочтительно от примерно 55 мН·м⁻¹ до примерно 65 мН·м⁻¹, более предпочтительно примерно 62,5 мН·м⁻¹. Это позволяет не допустить образования падающих капель, и одновременно с этим каждое погружение микровыступов в жидкий

состав покрытия позволяет захватывать достаточный объем жидкого состава покрытия, тем самым желаемая доза лекарственного средства достигается при минимальном количестве погружений. Если вязкость и поверхностное натяжение раствора покрытия являются достаточно высокими, то нанесенная в качестве покрытия жидкость стекает обратно не очень быстро или не образует падающие капли после погружения и перед сушкой.

[000122] Продукты и способы, описанные в настоящем документе в отношении доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА в рамках способа быстрого достижения терапевтических концентраций псилоцибина, ЛСД или МДМА для лечения разных патологических состояний, также охватывают и их биоэквивалентные формы.

4. УПАКОВКА, СТЕРИЛИЗАЦИЯ

[000123] Улучшенная физическая стабильность высушенных составов покрытия не только обеспечивает преимущество увеличения срока хранения или срока годности терапевтического агента как такового, но и повышает эффективность с учетом того, что после стабилизации в соответствии с композициями и способами получения составов и доставки согласно настоящему изобретению, терапевтические агенты можно применять в расширенном спектре возможных составов и с применением расширенного спектра средств доставки терапевтических агентов.

[000124] Настоящее изобретение включает состав активного агента, в котором отрицательное воздействие кислорода и/или воды минимизировано и/или регулируется благодаря получению и/или упаковыванию состава активного агента в сухой инертной атмосфере. Состав может содержаться в сухой инертной атмосфере в присутствии осушителя, необязательно в камере или упаковке, содержащей фольгированный слой.

[000125] Осушитель может представлять собой любой материал, известный специалистам в данной области техники. Некоторые распространенные осушители включают, но не ограничиваются указанными, молекулярные сита, оксид кальция, осушитель на основе глины, сульфат кальция и силикагель. Осушитель может представлять собой агент, который можно размещать совместно с составом, содержащим биологически

активный агент, в присутствии инертной атмосферы в упаковке, содержащей фольгированный слой.

[000126] Согласно другому аспекту состав активного агента упаковывают в камеру, содержащую фольгированный слой, после нанесения покрытия состава на устройство доставки, содержащее матрицу с микровыступами. В указанном варианте реализации в камере содержится осушитель, предпочтительно прикрепленный к крышке камеры, которая содержит фольгированный слой, и камеру продувают сухим азотом или другим инертным газом, таким как благородный газ, перед герметичным закрытием фольгированной камеры, содержащей устройство доставки, фольгированной крышкой. Для создания сухой инертной атмосферы в настоящем изобретении можно применять любой подходящий инертный газ.

[000127] В одном из вариантов реализации композиции и способы для получения и доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА, подходящие для внутривенной доставки, включают применение накладочного узла. Указанный накладочный узел изготавливают и/или упаковывают в сухой инертной атмосфере и в присутствии осушителя. В одном из вариантов реализации накладочный узел изготавливают в сухой инертной атмосфере и/или упаковывают в камере, содержащей фольгированный слой, в которой присутствуют сухая инертная атмосфера и осушитель. В одном из вариантов реализации накладочный узел изготавливают и/или упаковывают в частичном вакууме. В одном из вариантов реализации накладочный узел изготавливают и/или упаковывают в сухой инертной атмосфере и в частичном вакууме. В одном из вариантов реализации накладочный узел изготавливают в сухой инертной атмосфере в частичном вакууме и/или упаковывают в камере, содержащей фольгированный слой, в которой присутствуют сухая инертная атмосфера, частичный вакуум и осушитель.

[000128] В общем случае, в упомянутых вариантах реализации настоящего изобретения инертная атмосфера должна иметь по существу нулевое содержание воды. Например, газообразный азот с по существу нулевым содержанием воды (сухой газообразный азот) может быть получен путем электрорегулируемого кипячения жидкого азота. Барботажные системы также можно применять для снижения содержания влаги или

кислорода. Диапазон частичного вакуума составляет от примерно 0,01 до примерно 0,3 атмосферы (от 1 до 30 кПа).

[000129] В одном из вариантов реализации композиции и способы для получения и доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА, подходящие для внутрикожной доставки с применением микроигольного устройства доставки, изготовлены и/или упакованы в сухой инертной атмосфере, предпочтительно азота или аргона, и в присутствии осушителя или поглотителя кислорода.

[000130] В одном из вариантов реализации композиции и способы для получения и доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА, подходящие для внутрикожной доставки с применением микроигольного устройства доставки, изготовлены и/или упакованы в камере с фольгированным покрытием, содержащей сухую инертную атмосферу, предпочтительно азота, осушитель или поглотитель кислорода.

[000131] В одном из вариантов реализации композиции и способы для получения и доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА, подходящие для внутрикожной доставки с применением микроигольного устройства доставки, изготовлены и/или упакованы в частичном вакууме.

[000132] В одном из вариантов реализации композиции и способы для получения и доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА, подходящие для внутрикожной доставки с применением микроигольного устройства доставки, изготовлены и/или упакованы в камере с фольгированным покрытием, содержащей сухую инертную атмосферу, предпочтительно азота, частичный вакуум, осушитель или поглотитель кислорода.

[000133] Согласно одному из аспектов указанного варианта реализации псилоцибин, ЛСД или МДМА дополнительно содержит биосовместимый носитель. В другом варианте реализации предложена система внутрикожной доставки, выполненная с возможностью доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА, содержащая: (a) элемент с микровыступами, включающий множество микровыступов, выполненных с возможностью прокалывания рогового слоя пациента; (b) состав гидрогеля, содержащий псилоцибин, ЛСД или МДМА, причем состав гидрогеля сообщается с элементом с микровыступами; и (c)

герметично закрытую упаковку, продутую инертным газом и выполненную с возможностью контролирования условий среды, окружающей элемент с микровыступами, при этом герметичную упаковку облучают для стерилизации элемента с микровыступами.

[000134] В другом варианте реализации предложена система внутрикожной доставки, выполненная с возможностью доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА, содержащая: (а) элемент с микровыступами, включающий множество микровыступов, выполненных с возможностью прокалывания рогового слоя пациента; (b) твердую пленку, нанесенную рядом с элементом с микровыступами, при этом твердую пленку получают, выливая жидкий состав, содержащий псилоцибин, ЛСД или МДМА, полимерный материал, пластификатор, поверхностно-активное вещество и летучий растворитель; и (с) герметично закрытую упаковку, продутую инертным газом и выполненную с возможностью контролирования условий среды, окружающей элемент с микровыступами, при этом герметичную упаковку облучают для стерилизации элемента с микровыступами.

[000135] Настоящее изобретение также относится к способу терминальной стерилизации накладочного узла, выполненного с возможностью доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА, включающему стадии: (а) обеспечения элемента с микровыступами, содержащего множество микровыступов, которые выполнены с возможностью прокалывания рогового слоя пациента, содержащих биосовместимое покрытие, содержащее псилоцибин, ЛСД или МДМА, нанесенное на элемент с микровыступами; и (b) обработки элемента с микровыступами облучением, выбранным из группы, состоящей из гамма-излучения и пучка электронов, при этом облучение является достаточным для достижения желаемого уровня обеспечения стерильности. Указанный уровень обеспечения стерильности может составлять 10^{-6} или 10^{-5} . Способ может дополнительно включать герметизацию элемента с микровыступами и осушителя внутри упаковки, продуваемой инертным газом, и обработку упакованного элемента с микровыступами облучением, выбранным из группы, состоящей из гамма-излучения и пучка электронов, при этом облучение является достаточным для достижения желаемого уровня обеспечения стерильности.

[000136] Согласно одному из аспектов указанного варианта реализации способ дополнительно включает стадии размещения накладки, содержащей элемент с микровыступами, прикрепленного к адгезивной подложке, в предварительно высушенном удерживающем кольце с образованием накладочного узла, и последующей герметизации элемента с микровыступами внутри упаковки. Согласно одному из аспектов указанного варианта реализации система дополнительно содержит осушитель, герметично размещенный внутри упаковки совместно с накладочным узлом, и/или упаковку продувают азотом, и/или упаковка содержит пакет, содержащий фольгированный слой. Предпочтительно, фольгированный слой содержит алюминий.

[000137] Стадию облучения элемента с микровыступами можно проводить при температуре от примерно $-78,5$ до 25°C , или элемент можно облучать при температуре окружающей среды. Доза излучения может составлять от примерно 5 до 50 кГр или от примерно 10 до 30 кГр, или от примерно 15 до 25 кГр, или примерно 21 кГр, или примерно 7 кГр. Согласно одному из аспектов указанного варианта реализации излучение доставляют к элементу с микровыступами со скоростью по меньшей мере примерно 3,0 кГр/ч.

[000138] В одном из вариантов реализации микроиглы с покрытием псилоцибина ЛСД или МДМА, облучают дозой в диапазоне порядка 7-30 кГр, более предпочтительно в диапазоне 15-30 кГр до уровня обеспечения стерильности от 10^{-5} до 10^{-6} .

[000139] Согласно настоящему описанию авторы изобретения разработали состав псилоцибина, ЛСД или МДМА, который при нанесении в качестве покрытия на микроигольные элементы согласно настоящему изобретению является стабильным и сохраняет аморфные свойства в течение по меньшей мере 6 месяцев или по меньшей мере 9 месяцев, или по меньшей мере 12 месяцев, или по меньшей мере 18 месяцев, или по меньшей мере 24 месяцев после облучения, как описано выше.

[000140] В одном из вариантов реализации высушенный состав псилоцибина, ЛСД или МДМА на микроиглах в течение по меньшей мере 6 месяцев сохраняет примерно 100% исходной чистоты или примерно 99% исходной чистоты, или примерно 98% исходной чистоты, или примерно 97% исходной чистоты, или примерно 96% исходной чистоты, или примерно 95% исходной чистоты, или примерно 90% исходной чистоты. Согласно другим

аспектам указанная степень чистоты сохраняется в течение по меньшей мере 9 месяцев или по меньшей мере 12 месяцев, или по меньшей мере 18 месяцев, или по меньшей мере 24 месяцев после упаковывания. В дополнительном варианте реализации покрытие псилоцибина, ЛСД или МДМА на микроиглах сохраняет чистоту на уровне, таком как описано в данном параграфе, а также по существу сохраняет аморфные свойства в течение по меньшей мере 6 месяцев или по меньшей мере 9 месяцев, или по меньшей мере 12 месяцев, или по меньшей мере 18 месяцев, или по меньшей мере 24 месяцев после упаковывания.

[000141] В одном из вариантов реализации способ изготовления накладочного узла для устройства внутрикожной доставки, выполненного с возможностью доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА, включает стадии: обеспечения микроиглового элемента, содержащего множество микроигл, которые выполнены с возможностью проникновения через или прокалывания рогового слоя пациента, содержащего биосовместимое покрытие, нанесенное на микроиглоный элемент, причем покрытие получено из состава покрытия, содержащего псилоцибин, ЛСД или МДМА и винную кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту или малеиновую кислоту; герметичного размещения микроиглового элемента и осушителя внутри упаковки, продутой азотом и выполненной с возможностью контролирования условий среды, окружающей микроиглы, и обработки микроиглового элемента облучением, выбранном из группы, состоящей из гамма-излучения, пучка электронов и рентгеновского излучения, причем облучение является достаточным для достижения желаемого уровня обеспечения стерильности.

[000142] В соответствии с другим вариантом реализации изобретения способ доставки стабильных составов биологически активных агентов включает следующие стадии: (i) обеспечение элемента с микровыступами, содержащего множество микровыступов, (ii) обеспечение стабилизированного состава биологически активного агента; (iii) получение состава биосовместимого покрытия, который включает состав стабилизированного биологически активного агента, (iv) нанесение на элемент с микровыступами биосовместимого состава покрытия с получением биосовместимого покрытия; (v) стабилизацию биосовместимого покрытия сушкой; и (vi) приложение элемента с микровыступами, содержащего покрытие, к коже субъекта.

[000143] Кроме того, оптимальная стабильность и срок годности агента достигаются благодаря биосовместимому покрытию, которое является твердым и по существу сухим. Тем не менее, кинетика растворения покрытия и высвобождения агента может значительно варьироваться в зависимости от ряда факторов. Следует понимать, что помимо стабильности при хранении биосовместимое покрытие должно обеспечивать желаемое высвобождение терапевтического агента.

[000144] В настоящий документ включен способ терминальной стерилизации чрескожного устройства, выполненного с возможностью доставки псилоцибина, ЛСД или МДМА, включающий стадии: обеспечения элемента с микровыступами, содержащего множество микровыступов, которые выполнены с возможностью проникновения через или прокалывания рогового слоя пациента, содержащих биосовместимое покрытие, нанесенное на элемент с микровыступами, причем покрытие получено из состава, покрытия, содержащего по меньшей мере псилоцибин, ЛСД или МДМА; и обработки элемента с микровыступами облучением, выбранным из группы, состоящей из гамма-излучения и пучка электронов, при этом облучение является достаточным для достижения желаемого уровня обеспечения стерильности. Дополнительный аспект указанного способа включает дополнительную стадию герметичного размещения элемента с микровыступами внутри упаковки, выполненной с возможностью контролирования условий среды, окружающей элемент с микровыступами. Согласно одному из аспектов упаковка содержит фольгированный пакет. Дополнительный аспект указанного способа включает дополнительную стадию герметичного размещения осушителя внутри упаковки. Кроме того, способ включает стадию размещения элемента с микровыступами в предварительно высушенном удерживающем кольце перед герметичным размещением элемента с микровыступами внутри упаковки. Дополнительный аспект указанного способа включает стадию продувки упаковки инертным газом перед герметизацией упаковки. В одном из вариантов реализации инертный газ содержит азот.

C. ФАРМАКОКИНЕТИКА (PK) *IN VIVO*

[000145] Накладки согласно настоящему изобретению обеспечивают максимальную концентрацию псилоцина (активный метаболита псилоцибина) в плазме от

примерно 5 до примерно 13 нг/мл при T_{max} не более 30 минут и ППК от примерно 1000 до примерно 2000 нг*мин/мл.

[000146] Накладки согласно настоящему изобретению обеспечивают максимальную концентрацию МДМА в плазме от примерно 0,5 до примерно 1 мкг/мл при T_{max} не более 30 минут и ППК в диапазоне от примерно 4000 до примерно 7000 нг*ч/мл.

[000147] Накладки согласно настоящему изобретению обеспечивают максимальную концентрацию ЛСД в плазме от примерно 0,4 до примерно 0,7 мкг/мл при T_{max} не более 45 минут и ППК в диапазоне от примерно 150 до примерно 250 нг*ч/мл.

D. СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[000148] Комбинации лекарственное средство-устройство согласно настоящему изобретению можно применять для лечения разнообразных заболеваний и состояний, включая депрессию, включая большое депрессивное расстройство, тревогу, горе, посттравматическое стрессовое расстройство, болезнь Альцгеймера, легкое когнитивное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, нервную анорексию, мигренозную головную боль, кластерную головную боль, посттравматическую головную боль, алкогольную зависимость, никотиновую зависимость, расстройство, связанное с употреблением опиоидов, расстройства, связанные с употреблением кокаина, меланому IV стадии, рак, болезнь Паркинсона, психоз, подростковые поведенческие проблемы, проблемы подросткового развития и измененное состояние сознания в период бодрствования.

[000149] В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или облегчения депрессии, тревоги и посттравматического стрессового расстройства у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества агента на основе псилоцибина, ЛСД или МДМА, при этом всасывание агента на основе псилоцибина, ЛСД или МДМА обеспечивает C_{max} в плазме менее 13 нг/мл в случае псилоцибина или менее 0,7 мкг/мл в случае ЛСД, или менее 1 мкг/мл в случае МДМА.

[000150] Дозы включают от примерно 0,2 мг до примерно 10 мг псилоцибина, ЛСД или МДМА. Доза также может составлять 0,48 мг, 0,96 мг, 1,9 мг и 3,8 мг псилоцибина, ЛСД или МДМА. Дозы также включают введение одной наклейки с дозой 1,0 мг, 1,9 мг или 3,8 мг или двух наклеек по 1,9 мг. Указанные дозы могут быть доставлены с применением наклейки(-ок), описанного(-ых) в настоящем документе, и могут быть приложены к коже любой части тела. В предпочтительном варианте реализации доза(-ы) псилоцибина, ЛСД или МДМА доставляют через наклейку на кожу.

А. Депрессия

[000151] В одном из вариантов реализации микроигельная наклейка с покрытием псилоцибина, ЛСД или МДМА, такой как описано в настоящем документе, ослабляет или предотвращает депрессию при измерении одним или более из следующих способов:

[000152] 1. Шкала депрессии Бека (BDI) для скрининга депрессии и измерения поведенческих проявлений и тяжести депрессии. BDI можно применять для возрастов от 13 до 80 лет. Шкала содержит 21 пункт для самоотчета, и индивидуумы заполняют их в формате с выбором одного ответа из нескольких вариантов.

[000153] 2. Шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований (CES-D) в качестве средства скрининга депрессии в учреждениях первичного звена здравоохранения. Она включает 20 пунктов самоотчета, оцениваемых по 4-балльной шкале, при помощи которых оценивают основные параметры депрессии, отмечавшиеся за последнюю неделю. CES-D можно использовать для возрастов, начиная от детей 6 лет и заканчивая пожилыми субъектами.

[000154] 3. EQ-5D, стандартизированный, не связанный с конкретным заболеванием инструмент для описания и оценки качества жизни на основе состояния здоровья. Инструмент измеряет качество жизни в пяти категориях: мобильность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия.

[000155] 4. Шкала Гамильтона для оценки депрессии, сокращенно HDRS, HRSD или HAM-D, измеряет депрессию у индивидуумов до, во время и после лечения. Шкала используется специалистами в области здравоохранения и содержит 21 пункт, но оценка

проводится на основе первых 17 пунктов, которые измеряют либо по 5-балльной, либо по 3-балльной шкале.

[000156] 5. Шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), состоящая из 10 пунктов, измеряет степень тяжести депрессии у индивидуумов 18 лет и старше. Каждый пункт оценивается по 7-балльной шкале. Указанная шкала является адаптированным вариантом шкалы Гамильтона для оценки депрессии и обладает большей восприимчивостью к изменениям со временем. Пересмотренный опросник на тему решения социальных проблем (SPSI-RTM) представляет собой средство самоотчета сильных и слабых сторон решения социальных проблем у индивидуумов 13 лет и старше.

В. Тревога

[000157] В одном из вариантов реализации микроигольная накладка с покрытием псилоцибина, ЛСД или МДМА, такой как описано в настоящем документе, быстро обеспечивает требуемую концентрацию в плазме крови после приложения во время приступа тревоги или панической атаки. Указанная накладка обеспечивает облегчение симптомов тревоги в течение по меньшей мере 45 минут после введения. Лечение или предотвращение тревоги путем приложения накладки может быть измерено одним или более из следующих способов:

[000158] 1. Опросник для генерализованного тревожного расстройства-IV – GADQ-IV

[000159] 2. Опросник для генерализованного тревожного расстройства 7 – GAD-7

[000160] 3. Шкала Гамильтона для оценки тревожности – HARS

[000161] 4. Шкала социальной тревожности Либовица – LSAS

[000162] 5. Общая шкала тяжести тревожности и нарушений – OASIS

[000163] 6. Госпитальная шкала тревоги и депрессии – HADS

[000164] 7. Шкала депрессии, тревоги и стресса – DASS-21

[000165] 8. Опросник о состоянии здоровья пациента 4 – PHQ-4

[000166] 9. Опросник беспокойства Пенсильванского университета – PSWQ

[000167] 10. Опросник для оценки социальной фобии – SPIN

С. ПТСР

[000168] В одном из вариантов реализации микроигольная накладка с покрытием псилоцибина, ЛСД или МДМА, такой как описано в настоящем документе, быстро обеспечивает требуемую концентрацию в плазме крови после приложения во время приступа ПТСР. Указанная накладка обеспечивает облегчение симптомов ПТСР в течение по меньшей мере 45 минут после введения.

[000169] Лечение или предотвращение ПТСР путем приложения наклейки может быть измерено одним или более из следующих способов:

[000170] 1. Шкала ПТСР, используемая клиническим врачом, приведенная в DSM-5 (CAPS-5).

[000171] 2. Интервью по шкале симптомов ПТСР (PSS-I и PSS-I-5).

[000172] 3. Структурированное клиническое интервью; модуль ПТСР (модуль ПТСР СКИД).

[000173] 4. Структурированное интервью по ПТСР (СИП или СИ-ПТСР).

[000174] 5. Шкала для оценки результатов лечения посттравматического стрессового расстройства (ТОР-8).

[000175] 6. Шкала Дэвидсона для оценки травм (DTS).

[000176] 7. Шкала оценки влияния травматического события – пересмотренная (IES-R).

[000177] 8. Миссисипская шкала для ПТСР, связанного с участием в боевых действиях (MISS или М-ПТСР).

[000178] 9. Модифицированная шкала симптомов ПТСР (MPSS-SR).

[000179] 10. Листок самоконтроля ПТСР в DSM-5 (PCL-5).

[000180] 11. Версия шкалы симптомов ПТСР для самоотчета (PSS-SR).

[000181] 12. Краткое интервью для оценки ПТСР (SPRINT).

D. Мигрень и кластерная головная боль

[000182] В одном из вариантов реализации микроигольная накладка с покрытием псилоцибина, ЛСД или МДМА, такой как описано в настоящем документе, быстро обеспечивает требуемую концентрацию в плазме крови после приложения во время приступа мигрени или кластерной головной боли. Указанная накладка избавляет от боли и от беспокоящих симптомов мигрени или кластерной головной боли в течение по меньшей мере 45 минут после введения. Наиболее беспокоящий симптом мигрени у пациента, помимо боли, как правило, выбран из чувствительности к свету, в частности, к яркому освещению (фотофобия), чувствительности к звукам, в частности, к громким звукам (фонофобия), и тошноты, хотя мигрени также могут сопровождаться рвотой, чувствительностью к запахам, аурой, изменениями зрения, онемением, покалыванием, слабостью, головокружением, ощущением дурноты или резкой слабости, отечностью век, затруднением концентрации внимания, усталостью, диареей, запорами, изменениями настроения, чувством голода, сыпью и/или лихорадкой. Общие симптомы кластерной головной боли включают мучительную боль, часто с одной стороны головы, и, в общем случае, локализованную в одном глазу или вокруг него, но которая может затрагивать и другие области лица, головы, шеи и плеч, беспокойство, избыточную выработку слезной жидкости и покраснение глаза на пораженной стороне, заложенность носа или насморк, испарину на лбу или лице, бледность кожи (бледноту), покраснение лица, отек вокруг глаза на пораженной стороне и/или опущение века.

[000183] В определенных вариантах реализации способы лечения мигрени или кластерной головной боли, такие как описано в настоящем документе, приводят к улучшению в отношении следующих терапевтических критериев оценки: Избавление от мигрени через 1 час, 2 часа или 4 часа после введения дозы; избавление от кластерной

головной боли через 15 или 30 минут после введения дозы, избавление от наиболее беспокоящего другого симптома мигрени через 1 час или 2 часа после введения дозы; избавление от ранее идентифицированного наиболее беспокоящего другого симптома кластерной головной боли через 15 или 30 минут после введения дозы, облегчение боли при мигрени через 1 час, 2 часа или 4 часа; облегчение кластерной головной боли через 15 или 30 минут после введения дозы, облегчение боли через 30 минут; избавление от фотофобии через 2 часа; избавление от фонофобии через 2 часа; облегчение боли через 15 минут; облегчение боли через 3 часа; облегчение боли через 4 часа; избавление от тошноты через 2 часа; облегчение боли через 30 минут; избавление от боли через 24 часа; и избавление от боли через 48 часов. Кроме того, наблюдается улучшение при лечении пациентов, нуждающихся в средствах экстренной терапии. Улучшение, связанное с болью, наиболее беспокоящими другими симптомами, фотофобией, фонофобией, тошнотой и другими беспокоящими симптомами, оценивают последовательно в рамках способа тестирования с фиксированной последовательностью.

[000184] Кроме того, накладка с покрытием псилоцибина, ЛСД или МДМА, такой как описано в настоящем документе, при введении популяции пациентов приводит к статистически значимому количеству пациентов, отмечающих избавление от боли в течение вплоть до 4 часов после лечения или вплоть до 3 часов после лечения, или вплоть до 2 часов после лечения. В других случаях статистически значимое количество указанных пациентов отмечает улучшение индекса по шкале головной боли по меньшей мере на 1 пункт или улучшение индекса по шкале головной боли по меньшей мере на 2 пункта.

ПРИМЕРЫ

[000185] Пример 1 — лечение или облегчение депрессии

[000186] Применяют 3 см² микроигльную матрицу с микроиглами длиной 350 мкм и шириной 70 мкм с покрытием ЛСД и винной кислоты при общем содержании твердых веществ 1,0 мг. Применение изобретения может обеспечивать благоприятное действие у пациента с депрессией.

[000187] Пациента с депрессией можно лечить микроигольной накладкой с покрытием псилоцибина, ЛСД или МДМА, таким как описано в настоящем документе, в результате чего происходит облегчение или предотвращение депрессии.

[000188] **Пример 2— лечение или облегчение тревоги**

[000189] Применяют 3 см² микроигольную матрицу с микроиглами длиной 350 мкм и шириной 70 мкм с покрытием МДМА и винной кислоты при общем содержании твердых веществ 2,5 мг. МДМА стимулирует высвобождение моноаминов (серотонина, дофамина и норэпинефрина), повышает уровень нейрого르몬а окситоцина, снижает активность миндалины и правой островковой доли в ответ на негативные эмоциональные стимулы, повышает активность верхней лобной доли и повышает связанность миндалины и гиппокампа. Действие МДМА может уменьшать тревогу, обусловленную эмоционально окрашенными мыслями или воспоминаниями, и может усиливать самосострадание. Применение изобретения может обеспечивать благоприятное действие у пациента с тревогой.

[000190] Пациента с тревогой можно лечить микроигольной накладкой с покрытием псилоцибина, ЛСД или МДМА, таким как описано в настоящем документе, для быстрого достижения требуемой концентрации в плазме после приложения во время приступа тревоги или панической атаки.

[000191] **Пример 3 — лечение или облегчение посттравматического стрессового расстройства**

[000192] Применяют 3 см² микроигольную матрицу с микроиглами длиной 350 мкм и шириной 70 мкм с покрытием ЛСД и винной кислоты при общем содержании твердых веществ 1,0 мг. Применение изобретения может обеспечивать благоприятное действие у пациента с посттравматическим стрессовым расстройством.

[000193] Пациента с ПТСР можно лечить микроигольной накладкой с покрытием псилоцибина, ЛСД или МДМА, таким как описано в настоящем документе, для быстрого достижения требуемой концентрации в плазме после приложения во время приступа ПТСР.

[000194] Пример 4 — лечение или облегчение мигрени или кластерной головной боли

[000195] Применяют 3 см² микроигольную матрицу с микроиглами длиной 350 мкм и шириной 70 мкм с покрытием МДМА и винной кислоты при общем содержании твердых веществ 2,5 мг. Применение изобретения может обеспечивать благоприятное действие у пациента с мигренью или кластерной головной болью.

[000196] Пациента, страдающего от мигрени или кластерной головной боли, можно лечить микроигольной накладкой с покрытием псилоцибина, ЛСД или МДМА, таким как описано в настоящем документе, для быстрого достижения требуемой концентрации в плазме после приложения во время приступа мигрени или кластерной головной боли.

[000197] Следует понимать, что, несмотря на то, что изобретение было описано совместно с конкретными вариантами реализации, приведенное выше описание, а также примеры предназначены для иллюстрации, а не ограничения объема изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации в рамках объема настоящего изобретения будут очевидны специалистам в области техники, к которой относится изобретение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Система внутрикожной доставки, содержащая множество микровыступов, которые выполнены с возможностью проникновения или прокалывания рогового слоя пациента-человека, причем микровыступы имеют покрытие из твердого состава, покрывающее примерно от 10 до 80% длины каждого микровыступа измеренной от кончика до основания, при этом покрытие содержит терапевтически эффективное количество псилоцибина, ЛСД или МДМА, и по меньшей мере 95% псилоцибина, ЛСД или МДМА высвобождается из системы в течение примерно 20 минут после приложения системы к роговому слою пациента-человека.
2. Система по п. 1, отличающаяся тем, что по меньшей мере 95% псилоцибина, ЛСД или МДМА высвобождается в течение примерно 10 минут.
3. Система по п. 1, отличающаяся тем, что по меньшей мере 95% псилоцибина, ЛСД или МДМА высвобождается в течение примерно 5 минут.
4. Система по п. 1, отличающаяся тем, что указанный состав дополнительно содержит вспомогательное вещество.
5. Система по п. 1, отличающаяся тем, что указанное терапевтически эффективное количество составляет от примерно 1 мг до примерно 10 мг.
6. Система по п. 1, отличающаяся тем, что указанное терапевтически эффективное количество составляет от примерно 2 мг до примерно 5 мг.
7. Система по п. 1, отличающаяся тем, что указанный состав покрытия дополнительно содержит кислоту.
8. Система по п. 7, отличающаяся тем, что указанная кислота представляет собой винную кислоту.
9. Система по п. 1, отличающаяся тем, что указанная система стабильна при комнатной температуре в течение по меньшей мере 6 месяцев.

10. Система по п. 1, отличающаяся тем, что указанная система стабильна при комнатной температуре в течение по меньшей мере 12 месяцев.

11. Способ лечения депрессии у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий стадии:

a. обеспечения системы внутрикожной доставки, содержащей:

i. одноразовый накладной узел, содержащий множество микровыступов, расположенных в виде матрицы площадью от примерно 3 см^2 до примерно 6 см^2 , причем матрица имеет плотность от примерно 200 до примерно 2000 микровыступов/ см^2 , при этом микровыступы выполнены с возможностью проникновения через или прокалывания рогового слоя пациента-человека,

ii. микровыступы, имеющие нанесенное покрытие из твердого состава, причем покрытие содержит терапевтически эффективное количество псилоцибина, ЛСД или МДМА,

iii. микровыступы, имеющие ширину от примерно 10 мкм до примерно 500 мкм и угол кончика от примерно 30 до примерно 70 градусов, и

b. приложения микровыступов к выбранному участку кожи пациента,

где по меньшей мере 95% псилоцибина, ЛСД или МДМА высвобождается из системы в течение примерно 20 минут после приложения к роговому слою.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что по меньшей мере 95% псилоцибина, ЛСД или МДМА высвобождается в течение примерно 10 минут.

13. Способ по п. 11, отличающийся тем, что по меньшей мере 95% псилоцибина, ЛСД или МДМА высвобождается в течение примерно 5 минут.

14. Способ по п. 11, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество составляет от примерно 1 мг до примерно 10 мг.

15. Способ по п. 11, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество составляет от примерно 2 мг до примерно 5 мг.
16. Способ по п. 11, отличающийся тем, что указанную систему прикладывают самостоятельно.
17. Способ по п. 11, отличающийся тем, что при приложении указанной системы к популяции пациентов у статистически значимого количества пациентов эффективно излечивается депрессия при измерении согласно способу или шкале, выбранным из группы, состоящей из опросника депрессии Бека (BDI), шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований (CES-D), EQ-5D, HRSD, MADRS и их комбинаций.
18. Способ по п. 12, отличающийся тем, что продолжительность приложения составляет примерно от 5 до 30 минут.