

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390295** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.05.22

(22) Дата подачи заявки
2021.08.20

(51) Int. Cl. *A61K 31/4045* (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) **ИНЪЕКЦИОННАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

(31) **2013571.1; 17/006,115**

(32) **2020.08.28**

(33) **GB; US**

(86) **PCT/EP2021/073189**

(87) **WO 2022/043227 2022.03.03**

(71) Заявитель:
СМОЛ ФАРМА ЛТД (GB)

(72) Изобретатель:

**Лейзелл Мари Клэр, Ренни Джеймс
Максвелл (GB)**

(74) Представитель:

Махлина М.Г. (RU)

(57) В настоящей заявке предложены фармацевтические композиции, способы их получения и их применение. Фармацевтические композиции содержат соль необязательно замещенного диметилтриптаминового соединения, буфер, который является отдельным от соли, и воду. Композиции имеют значения pH от примерно 3,5 до примерно 6,5 и осмоляльности от примерно 250 до примерно 350 мОсм/кг. Необязательно такие композиции подходят для инъекций, будучи как стабильными, так и клинически приемлемыми, и имеют потенциальное применение при лечении психических или неврологических расстройств.

A1

202390295

202390295

A1

ИНЪЕКЦИОННАЯ КОМПОЗИЦИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, способам их
5 получения и их применению. Фармацевтические композиции содержат соль необязательно
замещенного диметилтриптаминового соединения, буфер, который является отдельным от
соли, и воду. Композиции имеют значения pH от примерно 3,5 до примерно 6,5 и
осмоляльности от примерно 250 до примерно 350 мОсм/кг. Необязательно такие
10 композиции подходят для инъекций, будучи как стабильными, так и клинически
приемлемыми, и имеют потенциальное применение при лечении психических или
неврологических расстройств.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Классические галлюциногенные вещества продемонстрировали доклинические и
15 клинические перспективы в лечении психических расстройств (Carhart-Harris and Goodwin,
Neuropsychopharmacology 42, 2105-2113 (2017)). В частности, псилоцибин
демонстрировал значительное улучшение по ряду шкал оценки депрессии и тревоги в
рандомизированных двойных слепых исследованиях (Griffiths et al. *Journal of*
Psychopharmacology, 30(12), 1181-1197 (2016)).

20 N,N-диметилтриптамин (ДМТ) также обладает терапевтической ценностью как
галлюциногенное вещество короткого действия. Обзор исследований биосинтеза и
метаболизма ДМТ в головном мозге и периферических тканях, способов и результатов
обнаружения ДМТ в жидкостях организма и головном мозге, новых участков действия
ДМТ и новых данных о возможной физиологической и терапевтической роли ДМТ
25 предоставлен S. A. Barker в *Front. Neurosci.*, 12, 536, 1-17 (2018). В этом обзоре описывается,
что ДМТ играет возможную терапевтическую роль в лечении депрессии, обсессивно-
компульсивного расстройства и расстройств, связанных со злоупотреблением
психоактивными веществами.

Инъекция физиологических растворов солей фумарата ДМТ людям-добровольцам
30 описана в C. Timmermann et al., *Sci. Rep.*, 9, 16324 (2019). Влияние фумарата ДМТ на спектр
мощности и разнообразие сигналов активности головного мозга человека регистрировали с
помощью многомерной ЭЭГ и сравнивали с результатами, полученными при введении
плацебо (физиологического раствора). Было обнаружено, что по сравнению с результатами,
полученными с плацебо, фумарат ДМТ подавлял мощность альфа- и

нормализовал/увеличивал возможность дельта- и тета-сигналов. Мощность альфа-сигналов была связана с психологическим функционированием высокого уровня, предиктивной обработкой «сверху вниз» и связанной обратной связью, в то время как мощность тета- и дельта-сигналов классически связана с сновидениями во сне в фазе быстрого сна и связанными с ними состояниями «фантазий». Описано, что эти результаты связывают инъекцию фумарата ДМТ с ощущением глубокого погружения в совершенно другой мир.

Согласно базе данных метаболизма человека (HMDB), диметилтриптамиин относительно быстро разлагается в растворе (см., в частности, <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0005973>). Следовательно, в данной области техники существует потребность в растворах ДМТ для инъекций, которые стабильны в течение более длительных периодов времени и являются клинически приемлемыми. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, необязательно подходящим для инъекций, содержащим соль необязательно замещенного диметилтриптаминового соединения, буфер, который является отдельным от соли, и воду, при этом композиции имеют значения pH от примерно 3,5 до примерно 6,5 и типичные осмоляльности от примерно 250 до примерно 350 мОсм/кг. Сыворотка крови человека имеет pH примерно 7,4 (обычно в диапазоне от 7,35 до 7,45, см. G. K. Shwalfenberg, *J. Environ. Public Health*, 2012; 2012:727630), и очевидно, что предпочтительной композицией солей необязательно замещенных диметилтриптаминовых соединений является изотонический с pH 7,4. Теперь было обнаружено, что композиции, описанные в известном уровне техники или адаптированные из него, имеют неоптимальный срок годности при хранении в условиях окружающей среды. Настоящее изобретение направлено на решение этой проблемы создания фармацевтических композиций, необязательно пригодных для инъекций, с существенно уменьшенным количеством продуктов разложения по сравнению с известными композициями при хранении в стрессовых условиях. Это указывает на улучшенный срок хранения по сравнению с такими фармацевтическими композициями, описанными в предшествующем уровне техники.

Соответственно, с точки зрения первого аспекта, в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, необязательно подходящая для инъекции, содержащая соль диметилтриптаминового соединения, необязательно замещенного дейтерием и необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси или в положении 4 моногидрофосфатом; буфер, который является отдельным от соли; и воду, при

этом композиция имеет рН от примерно 3,5 до примерно 6,5 и осмоляльность от примерно 250 до примерно 350 мОсм/кг.

5 С точки зрения второго аспекта, в настоящем изобретении предложен набор, подходящий для приготовления композиции по первому аспекту, причем указанный набор содержит соль диметилтриптаминового соединения, необязательно замещенного дейтерием и необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси, или в положении 4 моногидрофосфатом; и буфер, который является отдельным от соли.

10 С точки зрения третьего аспекта в настоящем изобретении предложен способ получения фармацевтической композиции по первому аспекту, включающий взаимодействие соли, буфера, воды и, необязательно, агента, регулирующего тоничность. В некоторых вариантах осуществления композиция или состав по первому и второму аспектам содержат агент, регулирующий тоничность.

15 Из-за нестабильности диметилтриптамина в растворе растворы, содержащие диметилтриптамин, обычно готовят непосредственно перед применением или немедленно перед ним, т. е. избегают хранения растворов диметилтриптамина. В качестве альтернативы растворы диметилтриптамина замораживают. Авторы изобретения обнаружили, что при применении буфера, отдельного от соли, полученные композиции более стабильны, чем композиции, приготовленные без буфера, отдельного от соли. Кроме того, при применении контейнера, приспособленного для предотвращения проникновения ультрафиолетового света, полученные в результате композиции более стабильны, чем композиции, хранящиеся в контейнерах, допускающих проникновение ультрафиолетового света.

20 Таким образом, с точки зрения четвертого аспекта в настоящем изобретении предложено применение буфера для снижения разложения инъекционной фармацевтической композиции соли диметилтриптаминового соединения, необязательно замещенного дейтерием и необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси или в положении 4 моногидрофосфатом.

С точки зрения пятого аспекта в настоящем изобретении предложена композиция по первому аспекту для применения в терапии.

30 С точки зрения шестого аспекта в настоящем изобретении предложена композиция по первому аспекту для применения в способе лечения психического или неврологического расстройства у пациента.

С точки зрения седьмого аспекта в настоящем изобретении предложен способ лечения психического или неврологического расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции по первому аспекту.

Дополнительные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения будут очевидны из последующего обсуждения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 В настоящем описании один или более аспектов изобретения могут быть объединены с одним или несколькими признаками, приведенными в описании, чтобы определить отдельные варианты осуществления изобретения.

В последующем обсуждении приведена ссылка на ряд терминов, которые следует понимать как имеющие значения, приведенные ниже, если контекст прямо не указывает на обратное. Номенклатура, используемая в настоящем документе для определения соединений, в частности соединений, описанных в настоящем документе, должна соответствовать правилам Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) для химических соединений, в частности, "IUPAC Compendium of Chemical Terminology (Gold Book)" (см. A. D. Jenkins et al., Pure & Appl. Chem., 1996, 68, 2287-2311).
10 Во избежание сомнений, если какое-либо правило организации IUPAC противоречит определению, приведенному в настоящем документе, данное определение имеет преимущественную силу.

Ссылки, приведенные в настоящем документе, на единственное число существительного охватывают множественное число существительного и наоборот, если
20 контекст не подразумевает иное.

Во всем настоящем описании слово «содержать» или варианты, такие как "включает" или "включающий" будет пониматься как подразумевающий включение указанного элемента, целого числа или стадии, или группы элементов, целых чисел или стадий, но не исключение любого другого элемента, целого числа или стадии, или группы
25 элементов, целых чисел или стадий.

Термин "содержащий" или варианты будет пониматься как подразумевающий включение указанного элемента, целого числа или стадии, или группы элементов, целых чисел или стадий, и исключение любого другого элемента, целого числа или стадии, или группы элементов, целых чисел или стадий.

30 Термин «примерно» в настоящем документе при уточнении числа или значения используется для обозначения значений, которые лежат в пределах $\pm 5\%$ от указанного значения. Например, если указан диапазон pH от примерно 3,5 до примерно 6,5, включаются значения pH от 3,3 до 6,8.

Композиции, согласно настоящему изобретению, подходят для терапии и могут быть
35 введены нуждающемуся в этом пациенту. Используемый в настоящем документе термин

«пациент» предпочтительно относится к млекопитающему. Обычно млекопитающее представляет собой человека, но может также относиться к домашнему млекопитающему. Этот термин не распространяется на лабораторных млекопитающих.

5 Термин «лечение» определяет терапевтическое лечение пациента, направленное на снижение или остановку скорости прогрессирования расстройства или на облегчение или излечение расстройства. Профилактика расстройства в результате лечения также включена. Ссылки на профилактику здесь не требуют полного предотвращения расстройства: вместо этого его развитие можно затормозить путем лечения в соответствии с настоящим изобретением. Как правило, лечение не является профилактическим, и композицию вводят
10 пациенту, у которого диагностировано или подозревают заболевание.

Как известно в данной области техники, психические или неврологические расстройства представляют собой расстройства, которые могут быть связаны с одним или более когнитивными нарушениями. Используемый в настоящем документе термин «психиатрическое расстройство» представляет собой клинически значимый поведенческий
15 или психологический синдром или паттерн, который возникает у индивидуума и связан с текущим дистрессом (например, болезненным симптомом) или инвалидностью (т.е. нарушением в одной или более важных областях функционирования) или со значительно повышенным риском смерти, боли, инвалидности или серьезной потери свободы.

20 Диагностические критерии психических или неврологических расстройств, упомянутых в настоящем документе, представлены в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, пятое издание (DSM-5).

Используемый в настоящем документе термин «обсессивно- компульсивное расстройство» (ОКР) определяется наличием либо obsessions либо compulsions, но обычно и того, и другого. Симптомы могут вызывать значительные функциональные нарушения
25 и/или дистресс. Obsession определяется как нежелательная навязчивая мысль, образ или побуждение, которое неоднократно появляется в сознании человека. Compulsions — это повторяющиеся действия или психические действия, которые человек побужден выполнять. Как правило, ОКР проявляется в виде одной или более obsessions, которые приводят к принятию compulsive состояния. Например, obsessions, касающаяся
30 микробов, может вызвать compulsion осуществлять уборку, или obsessions, касающаяся еды, может вызвать compulsion переждать, съесть слишком мало или вызвать рвоту после еды (т. е. obsessions, касающаяся еды, может проявляться как расстройство пищевого поведения). Compulsion может быть либо явной и наблюдаемой другими, например, проверка того, заперта ли дверь, либо скрытым умственным действием, которое
35 невозможно наблюдать, например, повторением определенной фразы в уме.

В настоящем изобретении предложена композиция или набор согласно первому и второму аспектам изобретения для применения в способе лечения расстройства пищевого поведения. Термин «расстройство пищевого поведения» включает нервную анорексию, булимию и компульсивное переедание (BED). Симптомы нервной анорексии включают

5 употребление слишком малого количества еды и/или слишком много физических упражнений, чтобы поддерживать массу тела как можно ниже. Симптомы булимии включают прием большого количества пищи за очень короткий промежуток времени (т. е. переедание), а затем преднамеренную рвоту, использование слабительных, употребление

10 слишком малого количества еды и/или слишком много физических упражнений, чтобы предотвратить увеличение массы тела. Симптомы BED включают регулярное употребление больших порций пищи до неприятного насыщения и, как следствие, чувство огорчения или вины.

Используемый в настоящем документе термин «депрессивное расстройство» включает большое депрессивное расстройство, стойкое депрессивное расстройство,

15 биполярное расстройство, биполярную депрессию и депрессию у неизлечимо больных пациентов.

Используемый в настоящем документе термин «большое депрессивное расстройство» (БДР, также именуемый большой депрессией или клинической депрессией) определяется как наличие пяти или более из следующих симптомов в течение

20 двухнедельного или более периода (также именуемого в настоящем документе как «большой депрессивный эпизод») большую часть дня, почти каждый день:

- депрессивное настроение, такое как чувство грусти, опустошенности или плаксивости (у детей и подростков депрессивное настроение может проявляться в виде постоянной раздражительности);
- 25 • значительно сниженный интерес или отсутствие удовольствия от всех или большинства видов деятельности;
- значительная потеря массы тела при отсутствии диеты, увеличение массы тела или снижение или повышение аппетита (у детей отсутствие ожидаемой прибавки массы тела);
- 30 • бессонница или повышенное желание спать;
- либо беспокойство, либо замедленное поведение, которое могут наблюдать окружающие;
- усталость или потеря энергии;
- чувство бесполезности или чрезмерной или неуместной вины;

- проблемы с принятием решений или проблемы с мышлением или концентрацией внимания;
- повторяющиеся мысли о смерти или самоубийстве или попытка самоубийства.

По меньшей мере, одним из симптомов должно быть либо подавленное настроение, либо потеря интереса или удовольствия.

Стойкое депрессивное расстройство, также известное как дистимия, определяется как наличие у пациента следующих двух признаков:

- А. подавленное настроение большую часть времени почти каждый день в течение не менее двух лет. У детей и подростков может быть раздражительное настроение, а временные рамки — не менее года.
- В. Во время депрессии человек испытывает как минимум два из следующих симптомов:
- Либо переедание, либо отсутствие аппетита.
 - Слишком много спит или испытывает трудности со сном.
 - Усталость, недостаток энергии.
 - Плохая самооценка.
 - Трудности с концентрацией или принятием решений.

Используемый в настоящем документе термин «резистентное к лечению большое депрессивное расстройство» описывает БДР, при котором не удается достичь адекватного ответа на адекватное лечение со стандартной терапией ухода.

Используемый в настоящем документе термин «биполярное расстройство», также известное как маниакально-депрессивный психоз, представляет собой расстройство, которое вызывает необычные сдвиги в настроении, энергии, уровнях активности и способности выполнять повседневные задачи.

Существуют две определенные подкатегории биполярного расстройства; все они связаны с явными изменениями настроения, энергии и уровня активности. Эти настроения варьируются от периодов чрезвычайно «повышенного», приподнятого и энергичного поведения (известных как маниакальные эпизоды, определение которых приводится ниже) до очень грустных, «подавленных» или безнадежных периодов (известных как депрессивные эпизоды). Менее тяжелые маниакальные периоды известны как гипоманиакальные эпизоды.

Биполярное расстройство I типа — определяется маниакальными эпизодами, которые длятся не менее 7 дней, или маниакальными симптомами, которые настолько серьезны, что человеку требуется немедленная госпитализация. Обычно также возникают депрессивные эпизоды, обычно длящиеся не менее 2 недель. Возможны также эпизоды

депрессии со смешанными признаками (одновременное наличие депрессивных и маниакальных симптомов).

5 Биполярное расстройство II типа определяется набором депрессивных эпизодов и гипоманиакальных эпизодов, но не полноценными маниакальными эпизодами, описанными выше.

Используемый в настоящем документе термин «биполярная депрессия» определяется как индивидуум, который испытывает депрессивные симптомы с предшествующим или сопутствующим эпизодом маниакальных симптомов, но не соответствует клиническим критериям биполярного расстройства.

10 Используемый в настоящем документе термин «тревожное расстройство» включает генерализованное тревожное расстройство, фобию, паническое расстройство, социальное тревожное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство.

15 Термин «генерализованное тревожное расстройство» (ГТР) в контексте настоящего описания означает хроническое расстройство, характеризующееся продолжительной тревогой, которая не сосредоточена на каком-либо одном объекте или ситуации. Страдающие ГТР испытывают неспецифический постоянный страх и тревогу, чрезмерно озабочены повседневными делами. ГТР характеризуется хроническим чрезмерным беспокойством, сопровождающимся тремя или более из следующих симптомов: беспокойство, утомляемость, проблемы с концентрацией внимания, раздражительность, мышечное напряжение и нарушение сна.

20 «Фобия» определяется как постоянный страх перед объектом или ситуацией, для избегания которой пострадавший пойдет на многое, обычно несоразмерное реальной опасности. Если объекта или ситуации, вызывающих страх, нельзя полностью избежать, пострадавший будет переносить их с выраженным дистрессом и значительной помехой социальной или профессиональной деятельности.

30 Пациент, страдающий «паническим расстройством», определяется как человек, который переживает один или более коротких приступов (также называемых паническими атаками) сильного ужаса и опасения, часто сопровождающихся тремором, дрожью, спутанностью сознания, головокружением, тошнотой и/или затрудненным дыханием. Паническая атака определяется как страх или дискомфорт, который возникает внезапно и достигает пика менее чем за десять минут.

35 «Социальное тревожное расстройство» определяется как сильный страх и избегание негативного общественного внимания, публичного смущения, унижения или социального взаимодействия. Социальная тревожность часто проявляется специфическими физическими симптомами, включая покраснение, потливость и трудности с речью.

«Посттравматическое стрессовое расстройство» (ПТСР) — это тревожное расстройство, возникающее в результате травматического опыта. Посттравматический стресс может возникнуть в результате экстремальной ситуации, такой как боевые действия, стихийное бедствие, изнасилование, ситуации с заложниками, жестокое обращение с детьми, буллинг или даже серьезный несчастный случай. Общие симптомы включают повышенную бдительность, воспоминания, избегающее поведение, тревогу, гнев и депрессию.

Используемый в настоящем документе термин «послеродовая депрессия» (ППД, также известная как постнатальная депрессия) представляет собой форму депрессии, которую испытывает любой из родителей новорожденного ребенка. Симптомы обычно развиваются в течение 4 недель после рождения ребенка и часто включают сильную печаль, утомляемость, тревогу, потерю интереса или удовольствия от хобби и деятельности, раздражительность и изменения в режиме сна или питания.

Используемый в настоящем документе термин «злоупотребление психоактивными веществами» означает планомерное употребление наркотика, при котором потребитель употребляет вещество в количествах или способами, которые вредны для него самого или других.

Используемый в настоящем документе термин «волевое расстройство» относится к расстройству, которое включает в себя в качестве симптома снижение мотивации к инициированию и выполнению самонаправленной целенаправленной деятельности.

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, необязательно подходящая для инъекции, содержащая соль диметилтриптаминового соединения (ДМТ), необязательно замещенного дейтерием и необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси или в положении 4 моногидрофосфатом; буфер, который является отдельным от соли; и воду, при этом композиция имеет pH от примерно 3,5 до примерно 6,5 и осмоляльность от примерно 250 до примерно 350 мОсм/кг.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что эта композиция неожиданно более стабильна, чем композиции, приготовленные при более высоком pH (в частности, композиции, приготовленные при pH, совпадающем с сывороткой крови человека, т.е. при pH примерно 7,4). Более высокая стабильность композиции согласно настоящему изобретению по сравнению с предпочтительной композицией более подробно обсуждается в разделе «Примеры».

Осмоляльность формально определяют как отношение отрицательного натурального логарифма рациональной активности воды к молярной массе воды, представленное формулой:

$$\text{осмоляльность} = \frac{-\ln a_w}{18,015}; a_w = \frac{p}{p^*}$$

где p — парциальное давление пара воды в растворе, а p^* — парциальное давление пара чистой воды. Проще говоря, осмоляльность — это количество осмотически активных частиц (количество частиц растворенного вещества) в 1 кг раствора. Таким образом, осмоляльность зависит только от количества частиц и не связана с молекулярной массой, размером, формой или зарядом частиц (см. D. K. Faria *et al.*, M. E. Mendes and N. M. Sumita, *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, 53, 1, 38-45 (2017) для обзора измерения осмоляльности сыворотки). Например, один моль недиссоциирующего вещества (например, ДМТ в виде свободного основания), растворенного в 1 кг воды, имеет осмоляльность 1 Осм/кг (1000 мОсм/кг), в то время как один моль вещества, которое диссоциирует на два отдельных вида в растворе (например, фумарат ДМТ), растворенном в 1 кг воды, имеет осмоляльность 2 Осм/кг (2000 мОсм/кг).

Если первый раствор в настоящем документе определен как изотонический второму раствору, растворы имеют одинаковую осмоляльность. Например, если композиция определена как изотоническая с сывороткой крови человека, композиция имеет ту же осмоляльность, что и сыворотка крови человека. Осмоляльность сыворотки крови человека обычно составляет от примерно 275 до примерно 300 мОсм/кг (L. Hooper *et al.*, *BMJ Open*, 2015; 5(10): e008846).

Композиция (т.е. согласно настоящему изобретению) необязательно подходит для инъекций, что означает, что она соответствует фармакопейным требованиям стерильности, контаминантов и пирогенов (см., например, Фармакопейную конвенцию США, Общие требования / <1> Инъекции, стр. 33). Иногда композиция содержит ингибиторы роста микроорганизмов (например, противомикробные консерванты) и/или антиоксиданты.

Композиции, подходящие для инъекций, имеют рН от примерно 3 до 9 и осмоляльность от примерно 250 до примерно 600 мОсм/кг. Значения рН выше 9 описаны I. Usach *et al.* в *Adv. Ther.*, 36, 2986-2996 (2019) и относятся к некрозу тканей (гибели клеток в ткани), тогда как значения ниже 3, как сообщается, вызывают боль и флебит (воспаление вен). Сообщается также, что значения осмоляльности выше 600 мОсм/кг вызывают боль. рН и осмоляльность композиции согласно изобретению находятся в диапазонах, которые, как сообщается, подходят для инъекций.

Композиция включает соль соединения ДМТ, необязательно замещенного дейтерием и необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси, или в положении 4 моногидрофосфатом, именуемую в настоящем документе «соединением ДМТ». Композиции в соответствии с настоящим изобретением могут содержать одно или

более соединений ДМТ. Во избежание сомнений, композиции содержат обязательно замещенную соль ДМТ, если они содержат ионы обязательно замещенного ДМТ и ионы, противодействующие заряду обязательно замещенных ионов ДМТ (противоионы). Соответственно, соль обязательно замещенного ДМТ в композиции может быть
5 образована, например, взаимодействием обязательно замещенного ДМТ в виде свободного основания с водным раствором, содержащим избыток буфера по отношению к молярному количеству обязательно замещенного ДМТ.

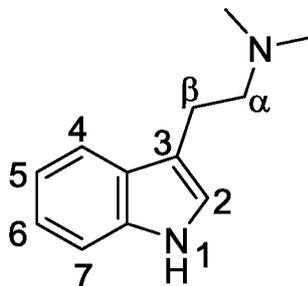
Соединение ДМТ обязательно замещено дейтерием, где атом дейтерия представляет собой атом водорода с дополнительным нейтроном. Соединение ДМТ также
10 обязательно замещено в положении 4 или 5 ацетокси или метокси или в положении 4 моногидрофосфатом. Термин «ацетокси» (часто сокращенно ОАс) определяет одновалентную группу, полученную из уксусной кислоты путем удаления атома водорода из группы ОН. Термин «метокси» (часто сокращенно ОМе) определяет одновалентную группу, полученную из метанола путем удаления атома водорода из группы ОН. Термин
15 моногидрофосфат определяет двухвалентную группу формулы HPO_4 , полученную из фосфорной кислоты путем удаления протона из двух из трех частей ОН, и, таким образом, обозначает заместитель формулы $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})\text{O}^-$.

В некоторых вариантах осуществления диметилтриптаминового соединения обязательно замещено в положении 5 метокси или в положении 4 ацетокси или
20 моногидрофосфатом.

Если соединение ДМТ замещено в положении 4 моногидрофосфатом, это должно отражать тот факт, что псилоцибин (также известный как [3-(2-диметиламиноэтил)-1Н-индол-4-ил]дигидрофосфат) в воде обычно имеет моногидрофосфат в положении 4, которое обычно считается преобладающей формой из-за значений рКа двух концевых атомов
25 кислорода фосфата, которые оцениваются как 1,3 и 6,5. Также следует понимать, что форма псилоцибина, содержащая моногидрофосфат, существует в виде цвиттер-иона (т.е. внутренней соли), в котором атом азота диметиламиногруппы протонирован. Таким образом, эта форма представляет собой, и псилоцибин следует рассматривать как соль соединения ДМТ, замещенного в положении 4 моногидрофосфатом.

В некоторых вариантах осуществления диметилтриптаминового соединения обязательно замещено дейтерием в одном или более положениях, выбранных из атомов
30 углерода α , β и диметила. В дополнительных вариантах осуществления диметилтриптаминового соединения обязательно замещено в одном или более положениях, выбранных из α - и β -атомов углерода, таких как α -углерод.

Во избежание сомнений положения 4, 5, α и β необязательно замещенной соли ДМТ относятся к положениям, помеченным в приведенной ниже структуре (замещение не показано).



5 Композиция содержит буфер, который является отдельным от соли, т.е. буфер не является просто противоионом для необязательно замещенного ДМТ. Например, когда соль представляет собой фумарат диметилтриптамина (т.е. соль фумаровой кислоты диметилтриптамина), необходимо количество буфера сверх количества буфера, обеспечиваемого фумаратом. Термин «буфер» хорошо известен в данной области техники и относится к химическому веществу, которое при включении в композицию противостоит изменению рН при добавлении в композицию кислоты или основания. В композиции буфер содержит слабую кислоту и сопряженное с ней основание. Подходящий буфер содержит кислоту со значением рКа, лежащим в пределах ± 1 от желаемого рН композиции. Например, если желаемый рН композиции составляет примерно 4,0, подходящий буфер содержит слабую кислоту со значением рКа от примерно 3,0 до примерно 5,0. Если кислота буфера имеет более одного значения рКа (т. е. каждая молекула кислоты способна отдавать более одного протона), то для того, чтобы буфер был подходящим, по меньшей мере одно из значений рКа находится в пределах желаемого диапазона рН.

20 Слабая кислота и сопряженное основание буфера находятся в равновесии друг с другом. В соответствии с принципом Ле Шателье (если ограничение (например, изменение концентрации реагента) применяется к системе, находящейся в равновесии, равновесие сместится так, чтобы противодействовать эффекту ограничения), добавление кислоты или основания к композиции смещает положение равновесия в пользу сопряженного основания или слабой кислоты соответственно. Следовательно, концентрация свободных протонов в композиции (и, следовательно, рН) относительно неизменна.

25 Как описано выше, композиция согласно настоящему изобретению имеет рН от примерно 3,5 до примерно 6,5. В некоторых вариантах осуществления буфер содержит ацетатную соль и уксусную кислоту (рКа = 4,75); цитратную соль и лимонную кислоту (рКа = 3,13, 4,76 и 6,40); аскорбатную соль и аскорбиновую кислоту (рКа = 4,17 и 11,6);
30 бензоатную соль и бензойную кислоту (рКа = 4,20); фосфатную соль и фосфорную кислоту

($pK_a = 2,14, 7,20$ и $12,37$); оксалатную соль и щавелевую кислоту ($pK_a = 1,25$ и $4,14$); или формиатную и муравьиную кислоту ($pK_a = 3,75$). Приведенные в настоящем документе значения pK_a представляют собой значения, указанные при $25\text{ }^\circ\text{C}$ в воде. Как правило, буфер содержит только одну из перечисленных выше пар, т.е. одну кислоту и сопряженное с ней основание.

В некоторых вариантах осуществления буфер содержит ацетатную соль и уксусную кислоту; цитратную соль и лимонную кислоту; аскорбатную соль и аскорбиновую кислоту; бензоатную соль и бензойную кислоту; или фосфатную соль и фосфорную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления pH композиции составляет от примерно $3,75$ до примерно $6,5$, например, от примерно $3,75$ до примерно $5,75$. Часто pH композиции составляет от примерно $3,75$ до примерно $4,25$, обычно примерно $4,0$. В таких вариантах осуществления буфер часто содержит ацетатную соль и уксусную кислоту; цитратную соль и лимонную кислоту; аскорбатную соль и аскорбиновую кислоту; бензоатную соль и бензойную кислоту; оксалатную соль и щавелевую кислоту; или формиатную соль и муравьиную кислоту. Иногда буфер содержит ацетатную соль и уксусную кислоту; цитратную соль и лимонную кислоту; аскорбатную соль и аскорбиновую кислоту; или бензоатную соль и бензойную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления буфер содержит ацетатную соль и уксусную кислоту, часто ацетат натрия и уксусную кислоту или ацетат калия и уксусную кислоту.

Концентрация буфера в композиции обычно достаточно велика, чтобы противостоять значительным изменениям pH композиции при хранении композиции в течение двух недель (т. е. pH обычно колеблется менее чем примерно на $0,1$ единицы pH), и достаточно мала, чтобы осмоляльность композиции находилась в пределах желаемого диапазона. Специалист в данной области техники может оценить подходящие концентрации буфера и добиться этого. Часто концентрация буфера составляет от примерно 15 mM до примерно 75 mM , например, от примерно 20 mM до примерно 30 mM . В некоторых вариантах осуществления концентрация буфера составляет примерно 25 mM .

Как описано выше, композиция включает соль соединения ДМТ, необязательно замещенного дейтерием и необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси, или в положении 4 моногидрофосфатом.

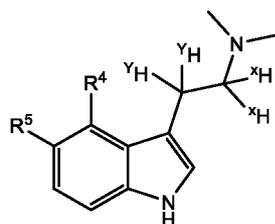
Соль содержит кислоту и соединение ДМТ, или соль содержит соединение ДМТ, замещенное в положении 4 моногидрофосфатом. Примером соли, содержащей кислоту и соединение ДМТ, является фумарат диметилтриптамина, который представляет собой соль диметилтриптамина с фумаровой кислотой. Р. Н. Stahl и С. G. Wermuth представили обзор фармацевтических солей и содержащихся в них кислот в *Handbook of Pharmaceutical Salts:*

Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Кислоты, описанные в данном обзоре, являются подходящими кислотами для включения в состав соли.

Соль может содержать кислоту, выбранную из группы, состоящей из фумаровой
5 кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, уксусной кислоты, молочной кислоты, глюконовой кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, 2-гидроксиэтансульфокислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, адипиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, бензолсульфокислоты, бензойной кислоты, камфорной кислоты, камфор-10-сульфокислоты, декановой кислоты, гексановой кислоты, октановой кислоты, угольной кислоты, коричной кислоты, цикламовой кислоты, додецилсерной кислоты, этан-1,2-дисульфокислоты, этансульфокислоты, муравьиной кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, глюкогептоновой кислоты, глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, изомаляновой кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфокислоты, нафталин-1,5-дисульфокислоты, нафталин-2-сульфокислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, олеиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, палмовой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, пироглутаминовой кислоты (-L), салициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, тиоциановой кислоты, толуолсульфоновой кислоты и ундециленовой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления, где соль содержит кислоту и соединение
25 ДМТ, кислота представляет собой кислоту Бренстеда, имеющую рКа при 25 °С в воде от примерно 3 до примерно 5. В этих вариантах осуществления кислота Бренстеда может действовать как противоион соединению ДМТ и в качестве буфера. Таким образом, композиция может быть стабилизирована в большей степени, т.е. разложение соединения ДМТ может быть дополнительно уменьшено, когда соль содержит такую кислоту.

30 В некоторых вариантах осуществления соль содержит кислоту Бренстеда, имеющую рКа при 25 °С от примерно 3 до примерно 5, и соединение формулы I.



Формула I ,

где:

R^4 и R^5 оба представляют собой H, и каждый xH и каждый yH независимо выбраны из H и D, или

5 один из R^4 и R^5 представляет собой H, а другой представляет собой ацетокси или метокси, каждый yH представляет собой H, и каждый xH независимо выбран из H и D, или соль включает соединение формулы I, где R^4 представляет собой моногидрофосфат, R^5 представляет собой H, и каждый yH и каждый xH представляет собой H.

10 В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 оба представляют собой H. В этих вариантах осуществления соединение ДМТ представляет собой любое соединение или комбинацию N,N-диметилтриптамина, α -монодейтеро-N,N-диметилтриптамина, α,α -дидейтеро-N,N-диметилтриптамина, α,β -дидейтеро-N,N-диметилтриптамина, α,α,β -тридейтеро-N,N-диметилтриптамина, α,β,β -тридейтеро-N,N-диметилтриптамина и $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-N,N-диметилтриптамина. Часто соединение ДМТ представляет собой N,N-
15 диметилтриптамин.

В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 и каждый yH представляют собой H, и каждый xH независимо выбран из H и D. В этих вариантах осуществления соединение ДМТ представляет собой любое соединение или комбинацию N,N-диметилтриптамина, α -монодейтеро-N,N-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-N,N-диметилтриптамина.

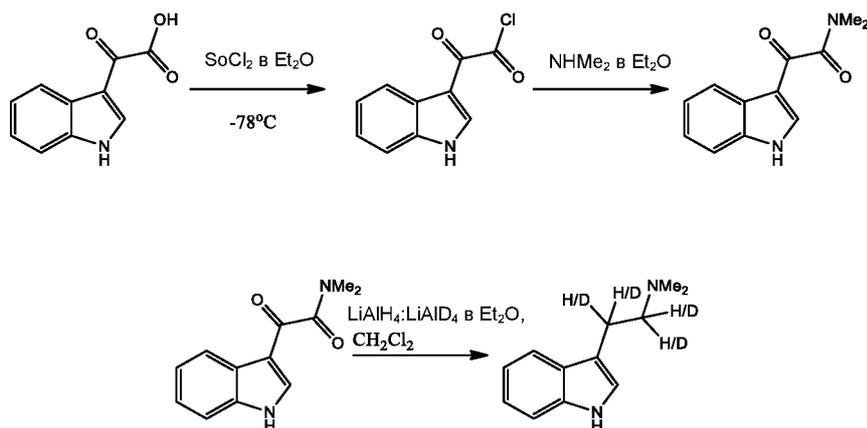
20 Частично дейтерированные и дейтерированные N,N-диметилтриптаминовые соединения можно синтезировать, следуя реакционным схемам (схемам синтеза), представленным на Схемах 1 и 2 ниже. Химия, изображенная на схемах, описана PE Morris и C Chiao (*Journal of Labelled Compounds And Radiopharmaceuticals*, Vol. XXXIII, No. 6, 455-465 (1993)). Частично дейтерированные и дейтерированные N,N-диметилтриптаминовые
25 соединения также могут быть синтезированы по схеме синтеза, изображенной на Схеме 3.

Здесь термины соединения α,α -дидейтеро-N,N-диметилтриптаминовые соединения и α -протио, α -дейтеро-N,N-диметилтриптаминовые соединения обозначаются как дейтерированный (или полностью дейтерированный) N,N-диметилтриптамин и частично дейтерированный N,N-диметилтриптамин соответственно. Таким образом,
30 дейтерированное (или полностью дейтерированное) N,N-диметилтриптаминовое

соединение строго относится к N,N-диметилтриптаминовому соединению, в котором оба протона в положении α замещены атомами дейтерия. Термин частично дейтерированное N,N-диметилтриптаминовое соединение строго относится к N,N-диметилтриптаминовому соединению, в котором один из двух протонов в положении α замещен атомом дейтерия.

5 Дейтерированное N,N-диметилтриптаминовое соединение в настоящем документе представляет собой любое N,N-диметилтриптаминовое соединение, замещенное двумя атомами дейтерия в положении α , а частично дейтерированное N,N-диметилтриптаминовое соединение – любое N,N-диметилтриптаминовое соединение с одним атомом водорода и одним атом дейтерия в α -положении.

10 При желании композиции, содержащие количества N,N-диметилтриптаминовых и дейтерированных N,N-диметилтриптаминовых соединений, с относительными пропорциями N,N-диметилтриптамина по отношению к дейтерированным N,N-диметилтриптаминовым соединениям и частично дейтерированным N,N-диметилтриптаминовым соединениям, можно регулировать изменением соотношения
15 алюмогидрида лития и алюмодейтерида лития в восстановителе. Следует понимать, что в таких композициях R⁴, R⁵ и каждый ^YH представляет собой H, и каждый ^XH независимо выбран из H и D, т.е. соединение ДМТ представляет собой любое соединение или комбинацию N,N-диметилтриптамина, α -монодейтеро-N,N-диметилтриптамина и α,α -
20 дидейтеро-N,N-диметилтриптамина. Относительные пропорции могут дополнительно варьироваться путем добавления одного или более из N,N-диметилтриптамина, α,α -дидейтеро-N,N-диметилтриптамина и $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-N,N-диметилтриптамина к композициям, описанным выше.



25 *Схема 1: Синтетический путь получения частично дейтерированных N,N-диметилтриптаминовых соединений*

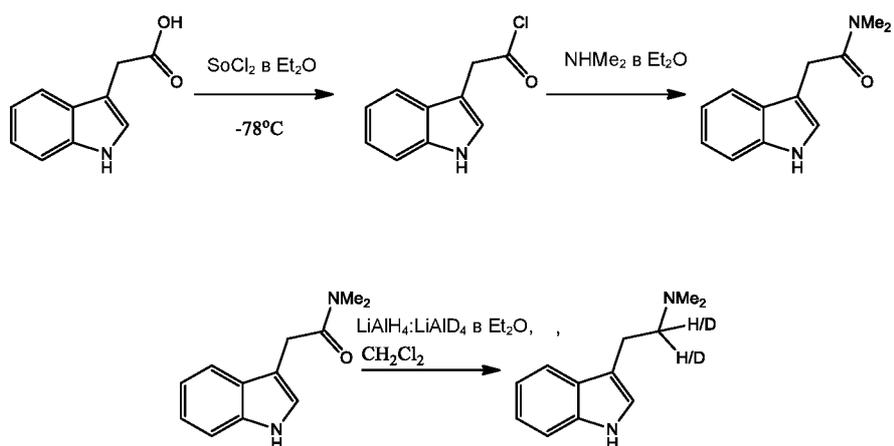
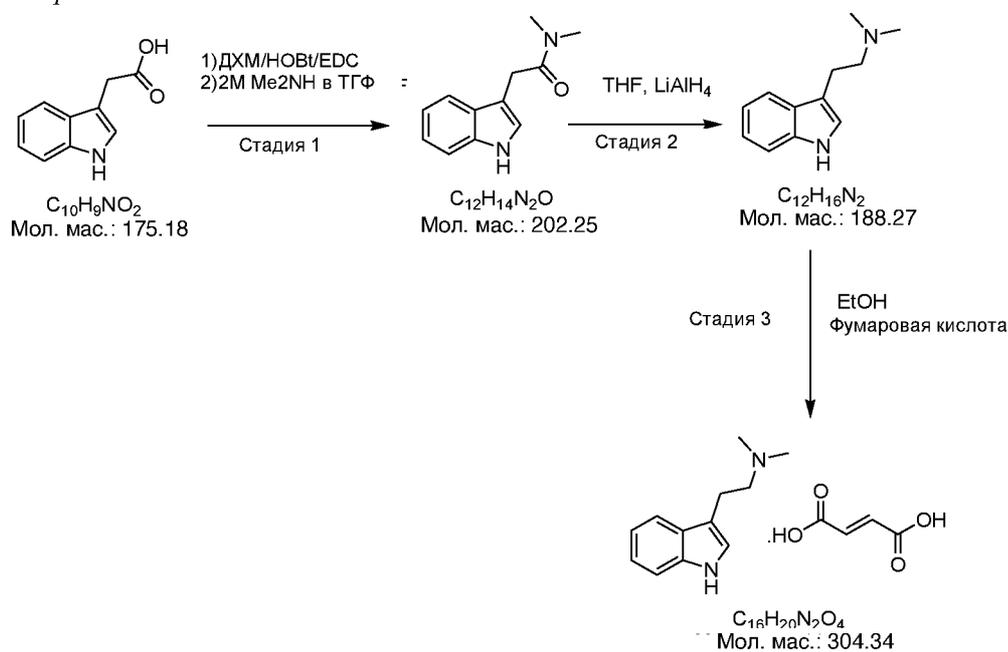


Схема 2: Синтетический путь получения частично дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений



5 Схема 3: Синтетический путь получения частично дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений

Идентификация композиций, полученных на стадии восстановления на Схемах 1 и 2, при желании может быть достигнута путем хроматографического разделения
 10 компонентов смесей обычными средствами, имеющимися в распоряжении специалиста, в комбинации со спектроскопическим и/или масс-спектрометрическим анализом.

Альтернативные композиции можно получить путем смешивания *N,N*-диметилтриптамина, получаемого по Схеме 1 или Схеме 2, когда восстанавливающим агентом является исключительно алюмогидрид лития, с дейтерированным *N,N*-

диметилтриптаминовым соединением, получаемым по Схеме 1 или Схеме 2, когда восстанавливающим агентом является исключительно алюмодейтерид лития.

5 Композиции, описанные выше, могут быть дополнительно модифицированы путем добавления одного или более дейтерированных или частично дейтерированных N,N-диметилтриптаминовых соединений. Исходные продукты таких дейтерированных или частично дейтерированных N,N-диметилтриптаминовых соединений могут быть получены, например, с помощью хроматографического разделения, описанного выше.

10 В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой ацетокси, а R^5 представляет собой H, или R^5 представляет собой ацетокси, а R^4 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 представляет собой ацетокси, а R^5 представляет собой H, таким образом, соединение ДМТ представляет собой любое соединение или комбинацию 4-ацетокси-N,N-диметилтриптамина, 4-ацетокси- α -монодейтеро-N,N-диметилтриптамина и 4-ацетокси- α,α -дидейтеро-N,N-диметилтриптамина. Например, соединение ДМТ представляет собой 4-ацетокси-N,N-диметилтриптамин.

15 В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H, а R^5 представляет собой метокси, или R^5 представляет собой H, а R^4 представляет собой метокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой H, а R^5 представляет собой метокси, таким образом, соединение ДМТ представляет собой любое соединение или комбинацию 5-метокси-N,N-диметилтриптамина, 5-метокси- α -монодейтеро-N,N-диметилтриптамина и 5-метокси- α,α -дидейтеро-N,N-диметилтриптамина. Например, соединение ДМТ представляет собой 5-метокси-N,N-диметилтриптамин.

25 На Схеме 4 представлены известные в данной области техники схемы синтеза соединений ДМТ, в которых заместитель R^1 обозначает водород или заместитель R^4 или R^5 , если он отличается от водорода, как определено в формуле I; каждый R^2 представляет собой метил, а НХ относится к описанным в настоящем документе кислотам, с которыми описанные в настоящем документе соединения ДМТ могут образовывать соли.

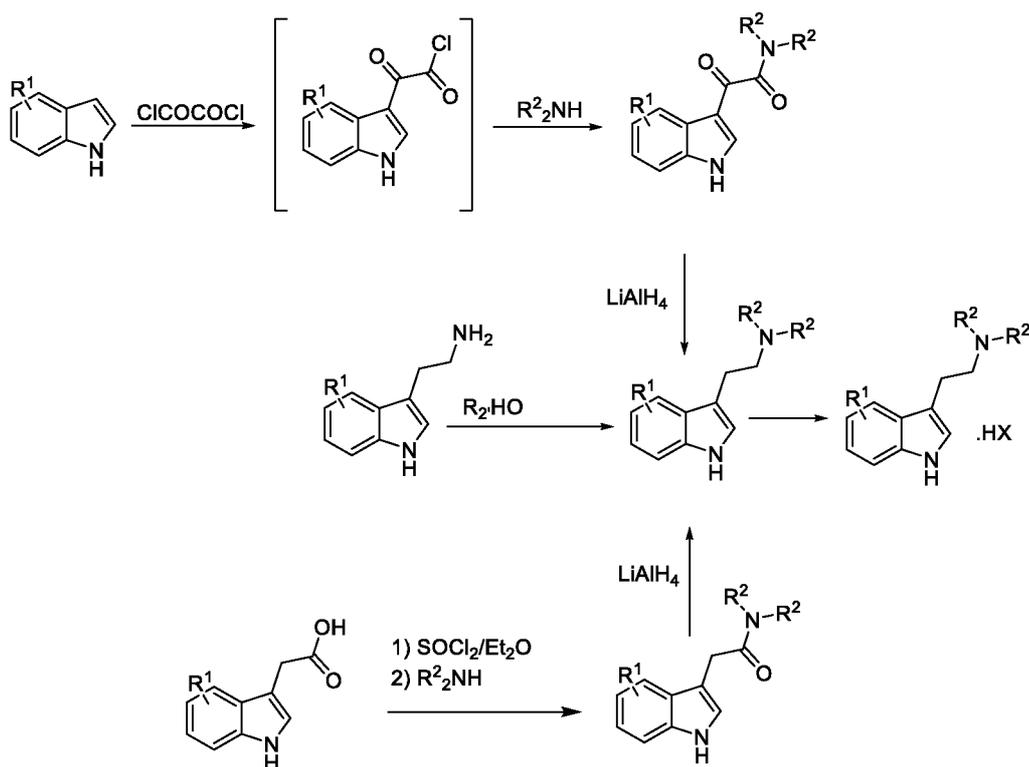


Схема 4: Синтетический путь получения необязательно замещенных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений

5 При желании можно приготовить смеси соединений формулы I, содержащую контролируемые пропорции необязательно R^4 - или R^5 -замещенного ДМТ и такого же необязательно R^4 - или R^5 -замещенного ДМТ, но посредством α -моно- и/или α,α -дидейтерирования, восстановлением 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамида желаемым соотношением алюмогидрида лития и алюмодейтерида лития.

10 Для получения более подробной информации о синтезе соединений ДМТ см. в настоящем документе раздел «Примеры».

В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой необязательно замещенное соединение диметилтриптамина и кислоту, выбранную из группы, состоящей из фумаровой кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, уксусной кислоты, молочной кислоты и глюконовой кислоты, обычно фумаровой кислоты.

Соответственно, соль может содержать:

любое соединение или комбинацию *N,N*-диметилтриптамина, α -монодейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,β -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,α,β -тридейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,β,β -тридейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина; или

любое соединение или комбинацию 4-ацетокси-N,N-диметилтриптамина, 4-ацетокси- α -монодейтеро-N,N-диметилтриптамина и 4-ацетокси- α,α -дидейтеро-N,N-диметилтриптамина; или

5 любое соединение или комбинацию 5-метокси-N,N-диметилтриптамина, 5-метокси- α -монодейтеро-N,N-диметилтриптамина и 5-метокси- α,α -дидейтеро-N,N-диметилтриптамина; и

кислоту, выбранную из группы, состоящей из фумаровой кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, уксусной кислоты, молочной кислоты и глюконовой кислоты, обычно фумаровой кислоты.

10 В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фумарат ДМТ, то есть она содержит ДМТ и фумаровую кислоту.

Соединение ДМТ может иметь чистоту примерно от 80 до 100%. Иногда чистота составляет примерно от 90 до 100%, например примерно от 95 до 100%. Обычно соединение ДМТ имеет чистоту примерно от 99 до 100%, т.е. чистоту больше или равную 99%.

15 Проценты чистоты здесь определены с помощью ВЭЖХ.

Особенно предпочтительно готовить композиции по настоящему изобретению с лекарственным веществом, содержащим необязательно замещенное соединение ДМТ или его соль с чистотой более 99%. Под лекарственным веществом подразумевают, как это понимается в данной области техники, активный ингредиент, предназначенный для
20 обеспечения фармакологической активности или другого прямого действия при диагностике, излечении, ослаблении, лечении или предотвращении заболевания или для воздействия на структуру или любую функцию пациента, которого это касается, но не включает промежуточные продукты, используемые в синтезе такого ингредиента. Понятно, что лекарственное вещество может содержать один или более таких активных
25 ингредиентов.

Композиции, приготовленные с менее чистым лекарственным веществом, показывают более высокие уровни родственных веществ, что свидетельствует о более низком сроке годности. Соответственно, предпочтительные варианты осуществления любого аспекта настоящего изобретения включают лекарственное вещество, содержащее
30 необязательно замещенное диметилтриптаминовое соединение или его соль, имеющее чистоту выше или равную 99% при измерении с помощью ВЭЖХ. Особенно предпочтительные варианты осуществления включают лекарственное вещество, содержащее необязательно замещенное диметилтриптаминовое соединение или его соль, имеющее чистоту более или равную 99,5%, еще более предпочтительно 99,7% и еще более
35 предпочтительно 99,9% при измерении с помощью ВЭЖХ. Концентрация соединения ДМТ

в композиции может представлять собой любую желаемую концентрацию при условии, что осмоляльность композиции составляет от примерно 250 до примерно 350 мОсм/кг. Соединение ДМТ может находиться в концентрации от примерно 0,001 до примерно 28 мг/мл, например, от примерно 2,5 мг/мл до примерно 28 мг/мл. Соответственно, в
5 некоторых вариантах осуществления композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение ДМТ в концентрации от 2,5 мг/мл до 28 мг/мл, включая любое целое значение в этом диапазоне. Концентрация 28 мг/мл ДМТ обеспечивает примерно 148 мОсм/кг (приблизительно 296 мОсм/кг с учетом противоионов). Это позволяет обеспечить дополнительные 54 мОсм/кг другими компонентами композиции, такими как буфер.

10 В некоторых вариантах осуществления концентрация соединения ДМТ в композиции составляет примерно 2,5 мг/мл, что обеспечивает приблизительно 13,2 мОсм/кг (приблизительно 26,4 мОсм/кг с учетом противоионов).

Как описано выше, композиция согласно настоящему изобретению имеет осмоляльность от примерно 250 до примерно 350 мОсм/кг. Как описано выше, композиция
15 для инъекций может иметь осмоляльность от примерно 250 до примерно 600 мОсм/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения осмоляльность композиции составляет от примерно 250 до примерно 500 мОсм/кг или от примерно 250 до примерно 400 мОсм/кг. В некоторых вариантах осуществления осмоляльность композиции согласно настоящему изобретению составляет от примерно 275 до примерно 325 мОсм/кг, например,
20 от примерно 280 до примерно 310 мОсм/кг. Обычно осмоляльность композиции составляет от примерно 295 до примерно 305 мОсм/кг. В некоторых вариантах осуществления композиция является изотоничной с сывороткой крови человека.

Иногда концентрация необязательно замещенной соли ДМТ и буфера в композиции обеспечивает желаемую осмоляльность. В качестве альтернативы желаемая осмоляльность
25 может быть достигнута путем включения в композицию одного или более агентов, регулирующих тоничность. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит агент, регулирующий тоничность. Агент, регулирующий тоничность, определен в настоящем документе как химическое вещество, которое при включении в композицию увеличивает осмоляльность композиции. Как
30 описано выше, осмоляльность — это количество осмотически активных частиц (количество частиц растворенного вещества) в 1 кг раствора. Таким образом, химическое вещество, которое действует как растворенное вещество при включении в композицию, подпадает под определение агента, регулирующего тоничность.

Если композиция дополнительно содержит агент, регулирующий тоничность,
35 концентрация агента, регулирующего тоничность, зависит от концентрации других

компонентов в композиции, таких как необязательно замещенный ДМТ и буфер. Например, если осмоляльность композиции без агента, регулирующего тоничность, составляет примерно 60 мОсм/кг, по меньшей мере примерно 190 мОсм/кг будет обеспечена агентом, регулирующим тоничность (например, 95 мМ хлорида натрия). Включение агента, регулирующего тоничность, часто является предпочтительным в композициях с низкой концентрацией, подходящих для внутривенного введения, например, в композициях, содержащих примерно 2,5 мг/мл соединения ДМТ. В композициях с более высокой концентрацией, например, в композициях, содержащих соединение ДМТ в концентрациях, превышающих примерно 5 мг/мл, агент, регулирующий тоничность, может быть менее предпочтительным или отсутствовать.

М. F. Powell, T. Nguyen и L. Baloiian представили обзор вспомогательных веществ, подходящих для парентерального введения (введение не через рот или пищеварительный канал) в *PDA J. Pharm. Sci. Technol.*, 52, 238-311 (1998). Все растворимые вспомогательные вещества, перечисленные в этой обзорной статье, которые можно вводить внутривенно, при добавлении в композицию будут способствовать осмоляльности и, таким образом, могут считаться агентами, повышающими тоничность.

В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий тоничность, представляет собой любой агент или их комбинацию, выбранную из группы, состоящей из хлорида натрия; хлорида калия; декстрозы; глюкозы; маннита; фосфорной кислоты; лактозы; сорбита; сахарозы; фосфатной соли, такой как фосфат натрия или фосфат калия; уксусной кислоты; ацетатной соли, такой как ацетат натрия, ацетат калия или ацетат аммония; аланина; этилового спирта; лимонной кислоты; цитратной соли, такой как цитрат натрия или цитрат калия; аргинина; аскорбиновой кислоты; аскорбатной соли, такой как аскорбат калия или аскорбат натрия; бензилового спирта; хлорида кальция; креатинина; эдетовой кислоты; эдетатной соли, такой как эдетат натрия или эдетат кальция; глицина; глицерина; гистидина; молочной кислоты; хлорида магния; полиэтиленгликоля; пропиленгликоля; бикарбоната натрия; гидроксида натрия; хлористоводородной кислоты; молочной кислоты; лактатных солей, таких как лактат калия или лактат натрия; винной кислоты и тартратных солей, таких как тартрат натрия или тартрат калия.

Некоторые из агентов, регулирующих тоничность, перечисленных выше, могут быть использованы для буферизации композиции (например, ацетатная соль, уксусная кислота, цитратная соль, лимонная кислота, аскорбатная соль, аскорбиновая кислота, фосфатная соль, фосфорная кислота). Во избежание сомнений, если в качестве буфера используется один из агентов, регулирующих тоничность, перечисленных выше, он также не является определенным агентом, регулирующим тоничность, т. е. если композиция дополнительно

содержит агент, регулирующий тоничность, то указанный агент, регулирующий тоничность, отличается от буфера.

Часто агент, регулирующий тоничность, представляет собой любой один агент или их комбинацию, выбранную из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия, декстрозы, глюкозы, маннита, лактозы, сорбита и сахарозы. Как правило, агентом, регулирующим тоничность, является хлорид натрия.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит хлорид натрия в концентрации от примерно 120 мМ до примерно 140 мМ, например, от примерно 125 мМ до примерно 135 мМ. Иногда концентрация хлорида натрия в композиции составляет примерно 130 мМ.

В некоторых вариантах осуществления композиция состоит по существу из необязательно замещенной соли ДМТ, буфера, воды и, необязательно, агента, регулирующего тоничность. Под этим подразумевается, например, что присутствие дополнительных компонентов в композиции разрешено при условии, что количества таких дополнительных компонентов не оказывают существенного отрицательного влияния на основные характеристики композиции. Учитывая, что целью включения в композицию необязательно замещенной соли ДМТ, буфера, воды и необязательного агента, регулирующего тоничность, является получение фармацевтической композиции необязательно замещенного ДМТ, необязательно подходящей для инъекций и стабильной в течение по меньшей мере нескольких недель при хранении, следует понимать, что включение компонентов, которые существенно пагубным образом влияют на стабильность композиции или ее пригодность для инъекций (например, его осмоляльность или рН), исключено из композиции. С другой стороны, следует понимать, что включено присутствие любых компонентов, которые не оказывают существенного отрицательного влияния на стабильность композиции или ее пригодность для инъекции. К таким компонентам относятся антиоксиданты и противомикробные консерванты. Обзор фармацевтических вспомогательных веществ и их свойств, в том числе обладающих антиоксидантными и противомикробными свойствами, см. в P. P. J. Sheskey, W G Cook and C G Cable, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Eighth Edition, Pharmaceutical Press, London 2017.

Антиоксиданты, обычно используемые в водных композициях для инъекций, включают аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, метабисульфит натрия и производные тиола.

Противомикробные консерванты, обычно используемые в инъекционных композициях, включают метилпарабен (метилпарагидроксибензоат), этилпарабен

(этилпарагидроксibenзоат) и пропилпарабен (н-пропилпарагидроксibenзоат), бензойную кислоту, бензиловый спирт, хлорбутанол, фенол и бензоат натрия.

В конкретных вариантах осуществления композиция состоит из соли, буфера, воды и, необязательно, агента, регулирующего тоничность, т.е. исключается присутствие каких-либо других компонентов.

Часто композиция имеет содержание кислорода менее 2 ppm, например, от 0,1 ppm до 2 ppm. Квалифицированный специалист может определить содержание кислорода в композиции с использованием любого подходящего метода, известного в данной области техники, такого как использование измерителя растворенного кислорода (например, измерителя растворенного кислорода Jenway 970 Enterprise, доступного в компании Keison Products: <http://www.keison.co.uk/products/jenway/970.pdf>).

Композицию можно хранить в любом подходящем контейнере. В некоторых вариантах осуществления, чтобы дополнительно уменьшить разложение композиции, композицию хранят в контейнере, приспособленном для предотвращения проникновения ультрафиолетового света, таком как флакон из темного стекла. В других случаях контейнер, в котором хранят композицию, не приспособлен (и может быть, например, изготовлен из прозрачного стекла) для защиты от ультрафиолетового излучения, при желании обеспечиваемой вторичной упаковкой (например, упаковкой, внутри которой может быть помещена емкость, содержащая композицию). Часто контейнер является воздухонепроницаемым, и композицию хранят в инертной атмосфере, такой как азот или аргон, обычно азот. Композицию можно хранить при комнатной температуре, т.е. при температуре от примерно 20 до примерно 30°C, или при более низких температурах, например, от примерно 2 до примерно 8°C. В качестве альтернативы, чтобы еще больше уменьшить разложение композиции, ее можно хранить в морозильной камере.

С точки зрения второго аспекта, в настоящем изобретении предложен набор, подходящий для приготовления композиции по первому аспекту, причем указанный набор содержит соль соединения ДМТ, необязательно замещенного дейтерием и необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси, или в положении 4 моногидрофосфатом; и буфер, который является отдельным от соли.

Также предложен набор для получения композиции по первому аспекту, включающий:

- первую композицию, содержащую соль соединения ДМТ, необязательно замещенного дейтерием и необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси, или в положении 4 моногидрофосфатом; и

- вторую композицию, содержащую буфер, который является отдельным от соли,

при этом первая и вторая композиции смешивают с водой и, необязательно, агентом, повышающим тоничность, и полученная смесь образует композицию по первому аспекту.

Во избежание сомнений, варианты осуществления, относящиеся к необязательно замещенной соли ДМТ и буферу по первому аспекту изобретения, как определено в
5 настоящем документе, применяют *mutatis mutandis* ко второму аспекту. Например, необязательно замещенная соль ДМТ из набора может содержать кислоту Бренстеда, имеющую рКа при 25 °С от примерно 3 до примерно 5, а соединение формулы I и/или буфер может содержать ацетатную соль и уксусную кислоту.

Необязательно замещенная соль ДМТ в наборе может быть твердой, например в
10 виде порошка или кристаллов. Чтобы улучшить разложение необязательно замещенной соли ДМТ в твердой форме, соль может быть лиофилизирована (высушена вымораживанием) перед включением в набор. Лиофилизация соли включает ее замораживание в присутствии растворителя (обычно воды) и отделение растворителя от соли сублимацией.

Набор может дополнительно содержать агент, регулирующий тоничность. Когда
15 набор дополнительно содержит агент, регулирующий тоничность, варианты осуществления, относящиеся к необязательному агенту, повышающему тоничность, по первому аспекту изобретения, как определено в настоящем документе, применяются *mutatis mutandis* ко второму аспекту. Например, агент, регулирующий тоничность, может
20 представлять собой любой один агент или их комбинацию, выбранную из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия, декстрозы, глюкозы, маннита, лактозы, сорбита и сахарозы.

С точки зрения третьего аспекта в настоящем изобретении предложен способ
25 получения фармацевтической композиции по первому аспекту, которая обычно представляет собой раствор. Способ включает взаимодействие необязательно замещенной соли ДМТ, буфера, воды и необязательно агента, регулирующего тоничность. Во избежание сомнений, варианты осуществления первого аспекта изобретения применяются *mutatis mutandis* к третьему аспекту. Например, соль может представлять собой ДМТ, буфер
30 может содержать уксусную кислоту и ацетатную соль, и/или хлорид натрия можно использовать в качестве агента, регулирующего тоничность.

Следует понимать, что взаимодействие согласно способу может быть достигнуто
35 различными способами. Часто необязательно замещенную соль ДМТ растворяют в воде с образованием первого раствора, к которому добавляют и растворяют буфер, образуя второй раствор. Если применяют агент, регулирующий тоничность, его часто добавляют и растворяют во втором растворе.

В некоторых вариантах осуществления водный раствор буфера взаимодействует с солью, при этом водный раствор имеет рН от примерно 3,5 до примерно 6,5, например, рН от примерно 3,75 до примерно 6,5. Иногда водный раствор имеет рН от примерно 3,75 до примерно 5,75, например, рН от примерно 3,75 до примерно 4,25. В некоторых вариантах осуществления водный раствор имеет рН примерно 4,0.

Необязательно замещенная соль ДМТ в композиции может быть получена взаимодействием необязательно замещенного ДМТ в виде свободного основания с водным раствором, содержащим некоторое количество буфера, подходящего для стабилизации рН и действующего в качестве противоиона по отношению к необязательно замещенному ДМТ при протонировании. Соответственно, способ согласно изобретению может включать взаимодействие необязательно замещенного диметилтриптамина в форме свободного основания с буфером, водой и, необязательно, агентом, регулирующим тоничность.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает регулирование рН раствора, полученного в результате взаимодействия. Поскольку рН раствора, полученного в результате взаимодействия, обычно низкий, регулирование рН часто включает взаимодействие раствора с подходящим основанием. Квалифицированный специалист может оценить, какие основания подходят для регулирования рН раствора, полученного в результате взаимодействия, без риска разложения необязательно замещенной соли ДМТ.

Часто рН раствора, полученного в результате взаимодействия, регулируют любым раствором, выбранным из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия, гидроксида аммония, гидроксида кальция и гидроксида магния. В некоторых вариантах осуществления рН регулируют гидроксидом натрия или гидроксидом калия.

Как описано выше, для дальнейшего улучшения разложения композиции может быть желательным минимизировать общее содержание кислорода в контейнере, в котором хранится композиция, при этом содержание кислорода в контейнере уравнивается между композицией и свободным пространством над продуктом (если таковое имеется) внутри контейнера. Соответственно, может быть желательным хранить композицию в инертной атмосфере, например, путем продувки свободного пространства для снижения содержания кислорода с примерно 20%, обычно присутствующего в воздухе, до менее, например, 0,5%. Дополнительно или в качестве альтернативы, в некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает барботирование раствора, полученного в результате взаимодействия с инертным газом, таким как азот или аргон, обычно азотом.

Таким образом, с точки зрения четвертого аспекта в настоящем изобретении предложено применение буфера для снижения разложения инъекционной фармацевтической композиции соли диметилтриптаминового соединения, необязательно замещенного дейтерием и необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси или в положении 4 моногидрофосфатом.

Во избежание сомнений, варианты осуществления первого аспекта изобретения применяются *mutatis mutandis* к четвертому аспекту. В частности, варианты осуществления первого аспекта, относящиеся к буферу и необязательно замещенной соли ДМТ, применяют *mutatis mutandis* к четвертому аспекту. Например, буфер согласно четвертому аспекту может содержать ацетатную соль и уксусную кислоту; фосфатную соль и фосфорную кислоту; цитратную соль и лимонную кислоту; аскорбатную соль и аскорбиновую кислоту; или бензоатную соль и бензойную кислоту; и/или необязательно замещенная соль ДМТ согласно четвертому аспекту может содержать кислоту Бренстеда, имеющую рКа при 25 °С от примерно 3 до примерно 5.

Как описано выше, ДМТ играет возможную терапевтическую роль в лечении депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства и расстройств, связанных со злоупотреблением психоактивными веществами (S. A. Barker, 2018, *выше*). Таким образом, с точки зрения пятого аспекта в настоящем изобретении предложена композиция по первому аспекту для применения в терапии.

С точки зрения шестого аспекта в настоящем изобретении предложена композиция по первому аспекту для применения в способе лечения психического или неврологического расстройства у пациента. Часто психическое или неврологическое расстройство выбрано из группы, состоящей из (i) обсессивно-компульсивного расстройства, (ii) депрессивного расстройства, (iii) тревожного расстройства, (iv) злоупотребления психоактивными веществами и (v) волевого расстройства. Часто расстройство выбрано из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства, резистентного к лечению большого депрессивного расстройства, послеродовой депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства и расстройства пищевого поведения, такого как компульсивное расстройство пищевого поведения.

С точки зрения седьмого аспекта в настоящем изобретении предложен способ лечения психического или неврологического расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции по первому аспекту. Психическое или неврологическое расстройство может представлять собой любое из описанных в связи с шестым аспектом. Например, расстройство может быть выбрано из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства, резистентного к лечению большого депрессивного

расстройства, послеродовой депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства и расстройства пищевого поведения, такого как компульсивное расстройство пищевого поведения.

5 Для лечения расстройства композиция содержит эффективное количество соединения ДМТ, т.е. количество, достаточное для снижения или остановки скорости прогрессирующего расстройства, или для облегчения или излечения расстройства и, таким образом, для получения желаемого терапевтического или ингибирующего эффекта.

Композиция необязательно подходит для инъекции, поэтому ее терапевтическое введение обычно включает инъекцию композиции.

10 Композиция может быть пригодна для болюсной инъекции, при которой дискретное количество необязательно замещенной соли ДМТ вводят за одну инъекцию, так что концентрация ДМТ в организме быстро увеличивается. Болюсные инъекции обычно вводят внутривенно (непосредственно в вену), внутримышечно (в мышцу), внутрикожно (под кожу) или подкожно (в жировую ткань или кожу).

15 В качестве альтернативы композиция может быть пригодна для ингаляции, предпочтительно в виде аэрозоля, например назального спрея.

Каждая ссылка, на которую ссылается настоящий документ, настоящим включена посредством ссылки во всей ее полноте, как если бы все содержание каждой ссылки было изложено в настоящем документе во всей своей полноте.

20 Изобретение можно дополнительно понять со ссылкой на следующие неограничивающие пункты и примеры, следующие после них:

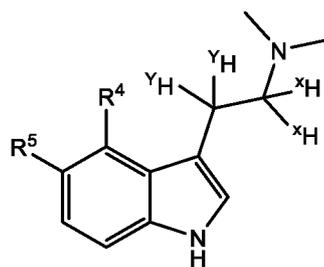
1. Фармацевтическая композиция, необязательно подходящая для инъекции, содержащая соль диметилтриптаминового соединения, необязательно замещенного дейтерием и необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси или в положении 4 моногидрофосфатом; буфер, который является отдельным от соли; и воду, при этом композиция имеет рН от примерно 3,5 до примерно 6,5 и осмоляльность от примерно 250 до примерно 350 мОсм/кг.

30 2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что рН составляет от примерно 3,75 до примерно 6,5.

3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что рН составляет от примерно 3,75 до примерно 5,75.

35

4. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что рН составляет от примерно 3,75 до примерно 4,25.
- 5 5. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что рН составляет от примерно 3,75 до примерно 4,0.
6. Композиция по любому из пунктов 1-5, отличающаяся тем, что композиция имеет осмоляльность от примерно 275 до примерно 325 мОсм/кг.
- 10 7. Композиция по любому из пунктов 1-5, отличающаяся тем, что композиция имеет осмоляльность от примерно 280 до примерно 310 мОсм/кг.
8. Композиция по любому из пунктов 1-5, отличающаяся тем, что композиция имеет осмоляльность от примерно 295 до примерно 305 мОсм/кг.
- 15 9. Композиция по любому из пунктов 1-8, отличающаяся тем, что диметилтриптаминовое соединение обязательно замещено в положении 5 метокси или в положении 4 ацетокси или моногидрофосфатом.
- 20 10. Композиция по любому из пунктов 1-9, отличающаяся тем, что диметилтриптаминовое соединение обязательно замещено дейтерием в одном или более положениях, выбранных из атомов углерода α , β и диметила.
- 25 11. Композиция по любому из пунктов 1-9, отличающаяся тем, что диметилтриптаминовое соединение обязательно замещено дейтерием в одном или более положениях, выбранных из атомов углерода α и β .
- 30 12. Композиция по любому из пунктов 1-9, отличающаяся тем, что диметилтриптаминовое соединение обязательно замещено дейтерием один или два раза у α -атома углерода.
- 35 13. Композиция по любому из пунктов 1-8, отличающаяся тем, что соль содержит кислоту Бренстеда, имеющую рКа от примерно 3 до примерно 5, и соединение формулы I



Формула I

где:

R⁴ и R⁵ оба представляют собой H, и каждый ^xH и каждый ^yH независимо выбраны из H и D, или

5 один из R⁴ и R⁵ представляет собой H, а другой представляет собой ацетокси или метокси, каждый ^yH представляет собой H, и каждый ^xH независимо выбран из H и D, или

10 соль включает соединение формулы I, где R⁴ представляет собой моногидрофосфат, R⁵ представляет собой H, и каждый ^yH и каждый ^xH представляет собой H.

14. Композиция по п. 13, отличающаяся тем, что R⁴ и R⁵ оба представляют собой H.

15 15. Композиция по пункту 14, отличающаяся тем, что каждый ^yH представляет собой H, а каждый ^xH независимо выбран из H и D.

16. Композиция по п. 13, отличающаяся тем, что R⁴ представляет собой ацетокси, и R⁵ представляет собой H.

20 17. Композиция по п. 13, отличающаяся тем, что R⁴ представляет собой H, и R⁵ представляет собой метокси.

25 18. Композиция по любому из пп. 1-14, отличающаяся тем, что необязательно замещенное диметилтриптаминовое соединение представляет собой диметилтриптамиин.

19. Композиция по любому из пп. 1-18, отличающаяся тем, что соль представляет собой необязательно замещенное диметилтриптаминовое соединение и кислоту,

выбранную из группы, состоящей из фумаровой кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, уксусной кислоты, молочной кислоты и глюконовой кислоты.

- 5 20. Композиция по п. 19, отличающаяся тем, что кислота представляет собой фумаровую кислоту.
- 10 21. Композиция по любому из пп. 1-20, отличающаяся тем, что необязательно замещенное диметилтриптаминовое соединение является чистым более чем на 99% по данным ВЭЖХ.
- 15 22. Композиция по любому из пп. 1-21, отличающаяся тем, что необязательно замещенное диметилтриптаминовое соединение находится в концентрации от примерно 0,001 до примерно 28 мг/мл.
- 20 23. Композиция по любому из пп. 1-22, отличающаяся тем, что необязательно замещенное диметилтриптаминовое соединение находится в концентрации от примерно 2,5 до примерно 28 мг/мл.
- 25 24. Композиция по любому из пп. 1-23, отличающаяся тем, что концентрация необязательно замещенного диметилтриптаминового соединения составляет примерно 2,5 мг/мл.
- 30 25. Композиция по любому из пп. 1-24, отличающаяся тем, что буфер часто содержит ацетатную соль и уксусную кислоту; фосфатную соль и фосфорную кислоту; цитратную соль и лимонную кислоту; аскорбатную соль и аскорбиновую кислоту; бензоатную соль и бензойную кислоту; оксалатную соль и щавелевую кислоту; или формиатную соль и муравьиную кислоту.
- 35 26. Композиция по любому из пп. 1-24, отличающаяся тем, что буфер часто содержит ацетатную соль и уксусную кислоту; фосфатную соль и фосфорную кислоту; цитратную соль и лимонную кислоту; аскорбатную соль и аскорбиновую кислоту; или бензоатную соль и бензойную кислоту.
- 35 27. Композиция по любому из пп. 1-24, отличающаяся тем, что буфер содержит ацетатную соль и уксусную кислоту.

28. Композиция по п. 27, отличающаяся тем, что буфер содержит ацетат натрия и уксусную кислоту или ацетат калия и уксусную кислоту.
- 5 29. Композиция по любому из пп. 1-28, отличающаяся тем, что композиция содержит буфер в концентрации от примерно 15 мМ до примерно 75 мМ.
30. Композиция по п. 29, отличающаяся тем, что концентрация буфера составляет от примерно 20 мМ до примерно 30 мМ.
- 10 31. Композиция по п. 29, отличающаяся тем, что концентрация буфера составляет примерно 25 мМ.
32. Композиция по любому из пунктов 1-31, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит агент, регулирующий тоничность.
- 15 33. Композиция по любому из пп. 1-32, отличающаяся тем, что композиция состоит по существу из соли, буфера, воды и, необязательно, агента, регулирующего тоничность.
- 20 34. Композиция по любому из пп. 1-32, отличающаяся тем, что композиция состоит из соли, буфера, воды и, необязательно, агента, регулирующего тоничность.
35. Композиция по любому из пунктов 32-34, отличающаяся тем, что агент, регулирующий тоничность, представляет собой хлорид натрия.
- 25 36. Композиция по п. 35, отличающаяся тем, что композиция содержит хлорид натрия в концентрации от примерно 120 мМ до примерно 140 мМ.
- 30 37. Композиция по п. 35, отличающаяся тем, что концентрация хлорида натрия составляет от примерно 125 мМ до примерно 135 мМ.
38. Композиция по п. 35, отличающаяся тем, что концентрация хлорида натрия составляет примерно 135 мМ.

35

39. Композиция по любому из пп. 1-38, имеющая содержание кислорода менее 2 ppm.
40. Композиция по п. 39, имеющая содержание кислорода от 0,1 до 2 ppm.
- 5 41. Композиция по любому из пп. 1-40, хранящаяся в контейнере, приспособленном для предотвращения проникновения ультрафиолетового света.
42. Композиция по п. 41, отличающаяся тем, что контейнер представляет собой флакон из стекла янтарного цвета.
- 10 43. Набор, подходящий для приготовления композиции по любому из пп. 1-42, причем указанный набор содержит соль диметилтриптаминового соединения, необязательно замещенного дейтерием и необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси, или в положении 4 моногидрофосфатом; и буфер, который является отдельным от соли.
- 15 44. Способ приготовления фармацевтической композиции по любому из пп. 1-42, включающий взаимодействие соли, буфера, воды и, необязательно, агента, регулирующего тоничность.
- 20 45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что водный раствор буфера взаимодействует с солью, при этом рН водного раствора имеет значение, указанное в любом из пунктов 1-5.
- 25 46. Способ по пп. 44 или 45, отличающийся тем, что способ включает взаимодействие необязательно замещенного диметилтриптамина в форме свободного основания с буфером, водой и, необязательно, агентом, регулирующим тоничность.
- 30 47. Способ по любому из пп. 44-46, дополнительно включающий регулирование рН раствора, полученного в результате взаимодействия.
48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что рН регулируют гидроксидом натрия или гидроксидом калия.

49. Способ по любому из пунктов 44-48, дополнительно включающий барботирование раствора, полученного в результате взаимодействия с инертным газом.
50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что инертный газ представляет собой азот.
- 5
51. Применение буфера для снижения разложения инъекционной фармацевтической композиции соли диметилтриптамина, необязательно замещенного дейтерием и необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси или в положении 4 моногидрофосфатом.
- 10
52. Применение по п. 51, отличающееся тем, что соль соответствует определению в любом из пунктов 13-24.
53. Композиция по любому из пп. 1-42 или набор по пункту 43 для применения в терапии
- 15
54. Композиция, определенная в любом из пп. 1-42, или набор по п. 43 для применения в способе лечения психического или неврологического расстройства у пациента.
- 20
55. Композиция для применения по п. 54, отличающаяся тем, что психическое или неврологическое расстройство выбрано из группы, состоящей из (i) обсессивно-компульсивного расстройства, (ii) депрессивного расстройства, (iii) тревожного расстройства, (iv) злоупотребления психоактивными веществами и (v) волевого расстройства.
- 25
56. Композиция для применения по п. 55, отличающаяся тем, что расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство.
57. Композиция для применения по п. 55, отличающаяся тем, что расстройство представляет собой резистентное к лечению большое депрессивное расстройство.
- 30
58. Композиция для применения по п. 55, отличающаяся тем, что расстройство представляет собой послеродовую депрессию.

59. Композиция для применения по п. 55, отличающаяся тем, что расстройство представляет собой обсессивно-компульсивное расстройство.
- 5 60. Композиция для применения по п. 55, отличающаяся тем, что расстройство представляет собой расстройство пищевого поведения.
61. Композиция для применения по п. 60, отличающаяся тем, что расстройство пищевого поведения представляет собой компульсивное расстройство пищевого поведения.
- 10 62. Способ лечения психического или неврологического расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, определенной в любом из пп. 1-42.
- 15 63. Способ по п. 62, при котором психическое или неврологическое расстройство соответствует определению в любом из пп. 55-61.

ПРИМЕРЫ

Пример 1:

220,9 г N,N-ДМТ (в виде свободного основания) получали в виде фумарата N,N-ДМТ с использованием химии, изображенной на Схеме 3 выше. Дополнительные 4-6 г шести частично дейтерированных смесей также получали с использованием модифицированных условий.

На Схеме 3 используют карбодиимидный агент сочетания EDC.HCl и аддитивный агент сочетания (которые повышают реакционную способность агента сочетания) HOBT. В более общем смысле комбинация двух или более агентов сочетания включает агент, выбранный из (i) фосфониевого агента сочетания и карбодиимидного агента сочетания, выбранного из DCC, EDC и DIC; и (ii) аддитивного агента сочетания, выбранного из HOBT, HOObt, HOSu, HOAt, этил-2-циано-2-(гидроксимино)ацетата и DMAP. Часто, как показано ниже, используют EDC, предпочтительно в виде соли HCl. Часто, как показано ниже, аддитивный агент сочетания представляет собой HOBT. Часто, как показано ниже, используют EDC, предпочтительно в виде соли HCl в комбинации с аддитивным агентом сочетания HOBT.

Стадия 1: сочетание индол-3-уксусной кислоты и диметиламина

В 5-литровый сосуд в атмосфере N₂ загружали индол-3-уксусную кислоту (257,0 г, 1,467 моль), гидроксibenзотриазол (HOBT, ~20% влажн.) (297,3 г, 1,760 моль) и дихлорметан (2313 мл) с получением суспензии молочно-белого цвета. Затем частями загружали гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC.HCl, 337,5 г, 1,760 моль) в течение 5 минут при 16-22°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды, после чего по каплям в течение 20 минут загружали 2М диметиламин в ТГФ (1100 мл, 2,200 моль) при 20-30°C. Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, где ВЭЖХ показала 1,1% индол-3-уксусной кислоты и 98,1% целевого продукта, обозначенного как Стадия 1). Затем в реакционную смесь добавляли 10% K₂CO₃ (1285 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Слои разделяли, и верхний водный слой экстрагировали дихлорметаном (643 мл х 2). Органические экстракты объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (643 мл). Затем органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45°C. Получали 303,1 г неочищенного продукта Стадии 1 в виде почти белого липкого твердого вещества. Затем неочищенный материал подвергали

5 суспендированию в *трет*-бутилметилом эфире (ТВМЕ, 2570 мл) при 50°C в течение 2 часов перед охлаждением до температуры окружающей среды, фильтровали и промывали ТВМЕ (514 мл x 2). Осадок на фильтре затем сушили в вакууме при 50°C, получая Стадию 1 266,2 г (выход = 90%) в виде почти белого твердого вещества с чистотой 98,5% по данным ВЭЖХ и >95% по данным ЯМР.

Стадия 2: получение ДМТ

10 В 5-литровый сосуд в атмосфере азота загружали Стадию 1 (272,5 г, 1,347 моль) и тетрагидрофуран (ТГФ, 1363 мл) с получением почти белой суспензии. Затем по каплям загружали 2,4 М LiAlH₄ в ТГФ (505,3 мл, 1,213 моль) в течение 35 минут при 20-56 °С с получением раствора янтарного цвета. Раствор нагревали до 60 °С в течение 2 часов, при этом ВЭЖХ показывала Стадию 1 ND, целевой продукт, обозначенный как Стадия 2, 92,5%), примесь 1 (2,6%), примесь 2 (1,9%). Полную реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и затем добавляли по каплям к раствору 25%-ной сегнетовой соли (водн.) (2725 мл) в течение 30 минут при 20-30 °С. Полученную молочно-белую суспензию перемешивали при 20-25 °С в течение 1 часа, после чего слои разделяли, и верхний органический слой промывали насыщенным раствором соли (681 мл). Затем органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45 °С. Полученное неочищенное масло подвергали азеотропной перегонке из этанола (545 мл x 2). Получали 234,6 г (выход=92%) продукта Стадии 2 с чистотой 95,0% по ВЭЖХ и >95% по ЯМР.

Стадия 3а (i)-(iii): получение затравочных кристаллов fumarата ДМТ.

25 (i) Продукт стадии 2 (100 мг) помещали в 8 объемов изопропилацетата и нагревали до 50 °С перед загрузкой fumarовой кислоты (1 эквивалент) в виде раствора в этаноле. Затем колбу оставляли созреть при 50°C в течение 1 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, получая белую суспензию. Твердые вещества выделяли фильтрованием и сушили в течение 4 часов при 50°C, получая 161 мг продукта (выход >99%). Чистота согласно ВЭЖХ была определена как 99,5%, а с помощью ЯМР как >95%.

30 (ii) При замене изопропилацетата изопропиловым спиртом в способе (i) получали белую суспензию после перемешивания в течение ночи. Твердые вещества выделяли фильтрованием и сушили в течение 4 часов при 50°C, получая 168 мг продукта (выход >99%). Чистота согласно ВЭЖХ была определена как 99,8%, а с помощью ЯМР как >95%.

При замене изопропилацетата тетрагидрофураном в способе (i) получали белую суспензию после перемешивания в течение ночи. Твердые вещества выделяли фильтрованием и сушили в течение 4 часов при 50°C, получая 161 мг продукта (выход >99%). Чистота согласно ВЭЖХ была определена как 99,4%, а с помощью ЯМР как >95%.

5 Анализ порошковой рентгеновской дифракции показал, что продукты каждого из способов с 9i) по (iii) были одинаковыми, что было обозначено как Образец А.

Стадия 3b: получение фумарата ДМТ

10 В 5-литровую колбу с фланцем в атмосфере азота загружали фумаровую кислоту (152,7 г, 1,315 моль) и продукт Стадии 2 (248,2 г, 1,315 моль) в виде раствора в этаноле (2928 мл). Смесь нагревали до 75 °С с получением темно-коричневого раствора. Раствор отфильтровывали в предварительно нагретый (80 °С) 5-литровый сосуд с рубашкой. Затем раствор охлаждали до 70 °С и засеивали Образцом А (0,1 масс. %), затравке позволяли созреть в течение 30 минут перед охлаждением до 0 °С со скоростью 5 °С/час. После

15 перемешивания в течение дополнительных 4 часов при 0 °С смесь фильтровали и промывали холодным этанолом (496 мл x 2), а затем сушили при 50 °С в течение ночи. Получали 312,4 г (выход=78%) продукта Стадии 3 с чистотой 99,9% по ВЭЖХ и >95% по ЯМР. XRPD: Образец А.

20 Фумарат 5-метокси-ДМТ получали аналогично фумарату ДМТ, описанному непосредственно выше, за исключением применения 5-метоксииндол-3-уксусной кислоты.

Синтез дейтерированных смесей соединений ДМТ

25 Применяли модифицированный синтез на стадии 2 с использованием твердых смесей LiAlH₄/LiAlD₄ с использованием 1,8 эквивалента LiAlH₄/LiAlD₄ по сравнению с 0,9 эквивалента с использованием процесса, описанного выше для недейтерированного ДМТ.

Было проведено шесть реакций дейтерирования.

Пример синтеза дейтерированной смеси (с применением 1:1 LiAlH₄ : LiAlD₄) соединений ДМТ:

30 В трехгорлую колбу на 250 мл в атмосфере азота загружали LiAlH₄ (1,013 г, 26,7 ммоль), LiAlD₄ (1,120 г, 26,7 ммоль) и ТГФ (100 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 30 минут, после чего частями загружали продукт стадии 1 (6 г, 29,666 ммоль) в течение 15 минут при 20-40°C. Реакционную смесь затем кипятили с обратным холодильником (66°C) в течение 2 часов, при этом ВЭЖХ показала, что продукта стадии 1

35 не осталось. Смесь охлаждали до 0°C и гасили 25% сегнетовой солью Рошели (водн.) (120

мл) в течение 30 минут при температуре <30°C. Полученную молочную суспензию перемешивали в течение 1 часа, а затем оставляли для разделения. Нижний водный слой удаляли, а верхний органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл). Затем органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Получали 4,3 г сырого материала. Затем неочищенный продукт помещали в этанол (52 мл) и добавляли фумаровую кислоту (2,66 г, 22,917 ммоль) перед нагреванием до 75°C. Полученному раствору давали остыть до температуры окружающей среды в течение ночи перед дальнейшим охлаждением до 0-5°C в течение 1 часа. Твердые вещества отделяли фильтрованием и промывали холодным этанолом (6,5 мл x 2). Осадок на фильтре сушили при 50°C в течение ночи с получением 5,7 г (выход=63%) продукта с чистотой 99,9% по данным ВЭЖХ и >95% по данным ЯМР.

Оценка степени дейтерирования

Это было достигнуто с помощью LCMS-SIM (SIM = мониторинг отдельных ионов), при этом результатом анализа является отдельное количество ионов для каждой массы трех дейтерированных N,N-диметилтриптаминовых соединений (N,N-диметилтриптамин (D0), α-дейтеро-N,N-диметилтриптамин (D1) и α,α-дидейтеро-N,N-диметилтриптамин (D2)) по времени удерживания для N,N-диметилтриптамина. Затем из этого подсчета ионов рассчитывали процентное содержание каждого компонента.

Например, %D0 = [D0/(D0 + D1 + D2)] x 100.

Параметры ВЭЖХ

Система: Жидкостной хроматограф серии Agilent 1100/1200 или эквивалент

Колонка: Triart Phenyl; 150 x 4,6мм, размер частиц 3,0 мкм (Ex: YMC, Part number: TPH12S03-1546PTH)

Подвижная фаза А: Water : Трифторуксусная кислота (100:0.05%)

Подвижная фаза В: Ацетонитрил : Трифторуксусная кислота (100:0.05%)

Градиент:	Время	%А	%В
	0	95	5
30	13	62	38
	26	5	95
	30.5	5	95
	31	95	5

35

Скорость потока:	1,0 мл/мин		
Время остановки:	31 минута	Продолжительность после выполнения:	4 минуты
Объем введения:	5 мкл	Промывка флакона:	Н/О
Температура колонки:	30°C в совокупности		
Длина волны:	200 нм, (4 нм)	Стандарт:	Н/О

Параметры масс-спектрометрии

Система:	квадрупольный ЖХ-МС серии Agilent 6100 или эквивалент		
Поток газа-осушителя:	12,0 л/мин	Темп. газа-осушителя.:	350°C
Давление распылителя:	35 psig		
Фрагментор:	110	Усиление:	1,00

	Соед	RT	RRT	Конц	Разбавитель	Масса обнаружения
5	D0	10,64	1,00	0,30 мг/мл	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM 189,10 m/z
	D1	10,64	1,00	0,30 мг/мл	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM 190,10 m/z
	D2	10,64	1,00	0,30 мг/мл	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM 191,10 m/z

Диапазон MS-SIM – целевая масса ± 0,1 m/z

10 Данные для шести реакций дейтерирования представлены в Таблице А ниже:

№ смеси (Соотношение LiAlH ₄ :LiAlD ₄)	Загрузка (стадия 1)	Получение, стадия 3 (выход)	Чистота по ВЭЖХ	Чистота по ЯМР	% Дейтерирования		
					D ₀	D ₁	D ₂
1 (SPL028) (0:1)	5г	5,3г (65%)	99,7%	>95%	0,7%	2,7%	96,6%
2 (1:1)	6г	5,699г (63%)	99,9%	>95%	30,0%	48,3%	21,7%
3 (1:2)	5г	4,206г (52%)	99,9%	>95%	16,5%	46,8%	36,8%
4 (1:3)	5г	5,558г (68%)	99,8%	>95%	9,3%	41,5%	49,2%

5 (2:1)	5г	4,218г (52%)	99,9%	>95%	47,5%	41,3%	11,2%
6 (3:1)	5г	5,0г (62%)	99,4%	>95%	57,5%	35,3%	7,4%

Для синтеза 5-метокси-N,N-диметилтриптамина или 4-метокси-N,N-диметилтриптамина, 3-индолуксусную кислоту (см. Схему 3) можно заменить на 5-метоксииндол-3-уксусную кислоту (см. синтез α,α -дидейтеро-5-метоксидиметилтриптамина, описанный ниже), или 4-метоксииндол-3-уксусную кислоту соответственно, оба из которых являются коммерчески доступными (для 5-метоксииндол-3-уксусной кислоты, например, от Sigma-Aldrich (код M14935-1G), для 4-метоксииндол-3-уксусной кислоты см., например, Aaron Chemicals (код AR00VTP1)).

5-метокси-N,N-диметилтриптамин (см. Sigma-Aldrich, код M-168-1ML), 4-метокси-N,N-диметилтриптамин (см. Cayman Chemical, код 9000895), 4-ацетокси-N,N-диметилтриптамин (см. Cayman Chemical, код 14056) и 3-[2-(диметиламино)этил]-1H-индол-4-илфосфат (псилоцибин, см. номер CAS Sigma-Aldrich 520-52-5) также являются коммерчески доступными.

Синтез α,α -дидейтеро-5-метоксидиметилтриптамина

Стадия 1:

В трехгорлую колбу на 100 мл в атмосфере азота загружали 5-метоксииндол-3-уксусную кислоту (3,978 г, 19,385 ммоль), НОВт (~20% влажности) (3,927 г, 23,261 ммоль) и ДХМ (40 мл). Затем добавляли EDC.HCl (4,459 г, 23,261 ммоль) порциями в течение 15 минут при температуре <math><30^{\circ}\text{C}</math>. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, а затем добавляли по каплям 2М диметиламин (14,54 мл, 29,078 ммоль) в течение 15 минут при <math><25^{\circ}\text{C}</math>. После перемешивания в течение 1 часа ВЭЖХ показала, что исходного материала не осталось. Затем в реакционную смесь добавляли 10% K_2CO_3 (20 мл), перемешивали в течение 5 минут, после чего позволяли разделиться. Нижний водный слой удаляли и повторно экстрагировали ДХМ (10 мл x 2). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), затем сушили над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме при 45°C с получением 3,898 г активного (выход=87%) продукта с чистотой 95,7% по данным ВЭЖХ.

Стадия 2:

В трехгорлую колбу на 100 мл в атмосфере азота загружали метоксипроизводное стадии 1 (3,85 г, 16,586 ммоль) и ТГФ (19,25 мл). Затем по каплям загружали 2,4 М LiAlD_4 в ТГФ (6,22 мл, 14,927 ммоль) в течение 30 минут при температуре <math><40^{\circ}\text{C}</math>. Реакционную

смесь нагревали до 60°C в течение 1 часа, при этом ВЭЖХ показала, что осталось 0,1% исходного материала. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и гасили 25% раствором сегнетовой соли (38,5 мл) по каплям в течение 30 минут при температуре <30 °С. Полученную суспензию перемешивали в течение 1 часа, после чего ей давали возможность разделиться. Затем нижний водный слой удаляли, а верхний органический слой промывали насыщенным соевым раствором (9,6 мл). Затем органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме перед обработкой азеотропом из EtOH (10 мл x 2). Тем самым получали 3,196 г активного продукта (выход = 88%) с чистотой 91,5% по данным ВЭЖХ.

Стадия 3:

В трехгорлую колбу на 50 мл в атмосфере азота загружали фумаровую кислоту (1,675 г, 14,430 ммоль) и раствор метоксипроизводного стадии 2 (3,15 г, 14,299 ммоль) в EtOH (37,8 мл). Затем смесь нагревали до 75 °С в течение 1 часа, при этом не было получено раствора, как ожидалось, смесь дополнительно нагревали до температуры кипения с обратным холодильником (78 °С), что все еще не приводило к получению раствора. Поэтому суспензию охлаждали до 0-5°C, фильтровали и промывали EtOH (8 мл x 2) перед сушкой при 50°C в течение ночи. Тем самым получали 3,165 г (выход = 65%) материала с чистотой 99,9% по данным ВЭЖХ.

Разработка композиции

Была разработана стабильная композиция, изотоничная сыворотке крови человека и подходящая для внутривенного (IV) болюсного введения фумарата ДМТ. Также был разработан подходящий способ приготовления такой композиции, содержащей фумарат ДМТ в концентрации 2,5 мг/мл. Эти композиции были приготовлены и помещены на ускоренное хранение для оценки стабильности в течение нескольких недель.

Все приведенные ниже концентрации выражены в пересчете на свободное основание (т.е. в отсутствие противоиона фумарата). Для этого к конкретной партии субстанции лекарственного средства при поставке был применен поправочный коэффициент 1,59.

Подробности эксперимента

Первоначальные тесты

Растворимость фумарата ДМТ оценивали при концентрации 10 мг/мл в небольшом ряду водных растворителей (вода, физиологический раствор, 20 мМ фосфатный буфер и комбинация буфера и физиологического раствора).

5 Фосфатный буфер (100 мл) готовили с использованием 219,53 мг двухосновной формы $[\text{HPO}_4][\text{Na}]_2$ с 183,7 мг одноосновной формы $[\text{H}_2\text{PO}_4]\text{Na}$, в обоих случаях дигидратных солей. Раствор доводили до pH 7,0 добавлением NaOH (1 М), и затем доводили до объема. Готовили 10 мл композиции 10 мг/мл.

10 Сначала тестировали фосфатный буфер в комбинации с солевым раствором (20 мМ фосфатный буфер в 0,45% масс./об. физиологическом растворе) в качестве хорошей отправной точки для получения физиологически приемлемой композиции без проблем с растворимостью. Для его приготовления хлорид натрия сначала растворяли в воде, чтобы получить физиологический раствор (100 мл, 0,45% масс./об.). Фосфатные соли в количествах, описанных выше, затем растворяли в физиологическом растворе и доводили pH с помощью NaOH (1 М).

15 Фумарат ДМТ легко растворялся в каждом водном растворителе. По внешнему виду каждый раствор имел чистый бежевый цвет, который удаляли фильтрацией (с использованием фильтров 0,2 мкм) с получением прозрачного бесцветного раствора. pH этих растворов находился в пределах 3-4.

20 Буферная сила при 30 и 50 мМ (в виде фосфатного буфера, pH 7,4, приготовленного в 0,45% масс./об. хлорида натрия) тестировали для оценки влияния буфера на контроль pH композиций, содержащих концентрации 2 или 2,5 мг/мл фумарата ДМТ. Этот диапазон буферной силы был выбран для определения требуемой буферной силы, чтобы зафиксировать pH композиции примерно на уровне pH 7,4. При разработке композиций для инъекций обычно pH композиции соответствует pH сыворотки крови пациента. Сыворотка

25 крови человека имеет pH примерно 7,4. Буферы готовили следующим образом. Физиологический раствор готовили растворением 9 г хлорида натрия в 2 л воды. Фосфатные соли (например, 30 мМ = двухосновный дигидрат (4,29 г), одноосновный дигидрат (1,43 г), 50 мМ = двухосновный дигидрат (7,28 г), одноосновный дигидрат (2,25 г)) растворяли в физиологическом растворе, pH доводили до 7,4 с использованием NaOH (1

30 М). 9 г NaCl на 2 л воды. Доводили pH до pH 7,4 с помощью 1М NaOH.

Начальный pH каждого раствора после приготовления составлял меньше pH 7,4. При 20 мМ исходное значение pH 5,9 продолжало снижаться при хранении раствора в течение ночи в лаборатории, указывая на то, что буферная емкость буфера при концентрации 20 мМ была недостаточной. Как при концентрации буфера 30 мМ, так и при концентрации 50 мМ

35 начальные значения pH были > 6,5 и оставались стабильными.

Была проведена оценка краткосрочной стабильности, и данные, полученные для рН, осмоляльности и количественного определения, представлены в Таблицах 1 и 2. Данные в Таблице 2 были получены при хранении композиций при температуре от 40 до 50 °С.

Таблица 1 – Оценка краткосрочной стабильности композиции

Образец	рН				Осмоляльность (мОсм/кг)				Количественное определение (мг/мл)			
	Исходный	24 ч	День 5	День 7	Исходный	24 ч	День 5	День 7	Исходный	24 ч	День 5	День 7
2 мг.мл ⁻¹ /30мМ буфер/свет ^а	6,74	6,74	-	6,71	239	238	-	244	2,00	2,02	-	2,09
2 мг.мл ⁻¹ /30мМ буфер/темнота ^б	6,74	6,73	-	6,72	239	235	-	253	-	1,99	-	2,05
2 мг.мл ⁻¹ /30мМ буфер/2-8°С	6,74	6,73	-	6,72	239	238	-	237	1,99	1,96	-	2,09
2 мг.мл ⁻¹ /50мМ буфер/свет ^а	6,95	6,96	-	6,95	285	284	-	289	1,95	1,99	-	2,04
2 мг.мл ⁻¹ /50мМ буфер/темнота ^б	6,85	6,98	-	6,95	285	285	-	286	-	-	-	2,04
2 мг.мл ⁻¹ /50мМ буфер/2-8°С	6,95	6,97	-	6,95	285	284	-	283	1,98	1,98	-	2,08
2,5 мг.мл ⁻¹ /50мМ буфер/свет ^а	6,87	-	6,86	-	288	-	286	-	2,46	-	2,51	-

2,5 мг.мл ⁻¹ 1/50мМ буфер/темнота ^b	6,87	-	6,86	-	288	-	287	-	2,43	-	2,60	-
2,5 мг.мл ⁻¹ 1/50мМ буфер/2-8°С	6,87	-	6,86	-	288	-	288	-	-	-	2,57	-
a,b Свет и темнота при лабораторной температуре хранения (15-25°С)												

Таблица 2 – Оценка краткосрочной стабильности композиции

Образец	рН		Количественное определение (мг/мл)		Родственные вещества (%)	
	Исходный	День 7	Исходный	День 7	Исходный	День 7
2,5 мг/мл/50мМ буфер	6,88	6,87	2,49	2,38	Н.О. <0,02	1,13
2,5 мг/мл/50мМ буфер (барботирован N ₂)	6,88	6,87	2,49	2,55	Н.О. <0,02	Н.О. <0,02
2,5 мг/мл/50мМ буфер (2-8°С)	6,88	6,89	2,49	2,53	Н.О. <0,02	Н.О. <0,02
2,5 мг/мл/50мМ буфер (воздействие УФ-излучения)	6,83	-	2,10	-	3,57	-
2,5 мг/мл/50мМ буфер (контроль воздействия УФ-излучения)	6,84	-	2,50	-	Н.О. <0,02	-

Примечательно, что предпочтительные буферы, хранившиеся в условиях окружающей среды (1 неделя при 40°C), без барботирования N₂ или контроля воздействия УФ-излучения, содержали 1,13% родственных веществ после 1 недели хранения. Это сравнивали с родственными веществами, образующимися в тех же условиях для буферных композиций Britton-Robinson ниже.

Разработка композиции

Материалы

Подробная информация о фумарате ДМТ, используемом для обеспечения стабильности, представлена в Таблице 3, а используемые вспомогательные вещества перечислены в Таблице 4.

Таблица 3 – Фумарат ДМТ, использованный для исследования стабильности

Материал	№ партии	Поставщик
Фумарат ДМТ	SPL026	Onyx Scientific, Sunderland

Таблица 4 – Вспомогательные вещества, использованные для исследования разработки композиции

Материал	№ партии	Поставщик
Очищенная вода	Не нормируется	Диспенсер Elga, артикул ARC37642
Хлорид натрия	17D194102	VWR
динатрия гидроортофосфат дигидрат	1997160	Fisher Chemicals
Натрия дигидроортофосфат дигидрат	1724808	Fisher Chemicals
1M раствор гидроксида натрия по объему	726144	Scientific Laboratory Supplies
Ледяная уксусная кислота	1727841	Fisher Chemicals

Оборудование

Оборудование, за исключением стандартной лабораторной посуды, использовавшееся во время исследований, указано в Таблице 5. Калибровку и

верификацию оборудования выполняли в соответствии со стандартными операционными процедурами для всех измерений по мере необходимости.

Таблица 5 –Типичное оборудование, используемое во время исследования разработки композиции

Предмет	Изготовитель и модель	Артикул
Весы	Mettler Toledo, MX5	32721
Весы	Sartorius, ME215S	31476
Одиночная мешалка	Bibby HB502	20234
pH-метр	Mettler Toledo, MP225	20322
Осмоляльность	Advanced Instruments Osmo 1	38564
Фильтры	Millex MP PES 0.22 µm	н/о
Световой короб	Heraeus SunTest	28 694

5

Показания осмоляльности

Показания осмоляльности были получены с использованием прибора Advanced Instruments Osmo 1. Для введения образца в осмометр использовали один шприц для образца, в котором для правильного и точного определения осмоляльности использовали предпочтительные в отрасли принципы понижения точки замерзания.

10

Верификацию прибора проводили с использованием калибровочных стандартов 50, 850 и 2000 мОсм/кг H₂O перед анализом для подтверждения точности.

15

Показания pH

Показания pH получали с использованием pH-метра Mettler Toledo MP225. Электрод-зонд помещали в испытуемые растворы, находящиеся в стеклянном флаконе, при кратковременном перемешивании при температуре окружающей среды.

20

Верификацию прибора проводили до и после каждого применения с использованием поставляемых буферных растворов pH в диапазоне от 1,68 до 10,01 для подтверждения точности.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

5 Следующие параметры ВЭЖХ использовали для оценки количественного содержания и количества родственных веществ (веществ, образующихся в результате разложения фумарата ДМТ) в растворах фумарата ДМТ, которые были приготовлены как часть разработки композиции.

Колонка: УМС-Triart Phenyl; 150 x 4,6 мм, 3 мкм,
Подвижная фаза А: Вода: Трифторуксусная кислота (100:0,05 об/об)
Подвижная фаза В: Ацетонитрил: Трифторуксусная кислота (100:0,05 об/об)
Разбавитель: Ацетонитрил: Вода (50:50)

График градиента:	<u>Время (мин)</u>	<u>% А</u>	<u>% В</u>
	0,0	95	5
	13,0	62	38
	26,0	5	95
	30,5	5	95
	31,0	95	5

Скорость потока: 1,0 мл.мин⁻¹
Температура колонки: 30°C
Объем введения: 7,5 мкл
Промывка иглы: Вода: Ацетонитрил (50:50)
Промывка уплотнителя: Вода: Ацетонитрил (50:50)
Время анализа: 35 минут
Длина волны обнаружения: 220 нм

Разработка композиции

10 Растворимость фумарата ДМТ первоначально оценивали в диапазоне различных значений рН, от рН 4 до рН 10. Затем готовили композиции с целевой концентрацией 2,5 мг/мл фумарата ДМТ в диапазоне рН от рН 4 до рН 9.

Растворимость фумарата ДМТ при различных значениях рН

Семь растворов, каждый из которых содержал концентрацию фумарата ДМТ 20 мг/мл, готовили в буферном растворе Бриттона-Робинсона (BR). При растворении фумарата ДМТ в каждой испытуемой композиции (фумарат ДМТ был
5 очень хорошо растворим, и в каждом из них требовалось только взбалтывание и встряхивание), затем рН каждой испытуемой композиции доводили до рН 4, 5, 6, 7, 8 и 9 с использованием раствора гидроксида натрия.

Растворимость концентрации фумарата ДМТ 20 мг/мл была подтверждена при рН 4, 5, 6 и 7 – эти растворы были прозрачными и бесцветными. Образец при
10 рН 8 был мутным, а образцы при рН 9 и рН 10 содержали осадок. После хранения в течение ночи в условиях окружающей среды измеряли рН каждого раствора, и результаты не показали изменений по сравнению с исходными значениями рН. Затем каждый образец фильтровали и анализировали на содержание. Каждый раствор, включая растворы с высоким рН, в которых присутствовал осадок,
15 содержал примерно одинаковое содержание фумарата ДМТ.

Стабильность рН

Стабильность рН фумарата ДМТ в концентрации 2,5 мг/мл оценивали в 40 мМ буферном растворе Бриттона-Робинсона в диапазоне рН буферного раствора
20 от 4 до 9 (номинальное значение). рН каждой композиции измеряли при приготовлении, после 7 дней хранения при 40°C и затем после дальнейшего хранения в течение дополнительных 3 дней при 40°C и 7 дней при 50°C (таким образом, общее дальнейшее хранение составляет 10 дней). Анализ этих композиций на содержание (количественное определение) и родственные вещества
25 проводили при приготовлении, а затем после 7 и 17 дней хранения.

Две дополнительные аликвоты раствора с рН 7 (номинальное значение) были взяты для дополнительного тестирования, одну барботировали азотом, а вторую подвергали воздействию интенсивного ультрафиолетового света в течение
30 4 часов, эквивалентного 1 единице ICH (200 ватт-часов УФО, 0,6 миллиона люкс-часов).

При приготовлении каждой композиции наблюдалось падение рН в диапазоне от 0,14 единиц (композиция с рН 4) до 1,29 единиц (композиция с рН 9), что обусловлено кислой природой лекарственного вещества. После приготовления

pH каждой композиции оставался стабильным в течение двух последующих моментов времени стабильности (Таблица 6).

5 Концентрацию фумарата ДМТ определяли с помощью ВЭЖХ при приготовлении и в двух точках определения стабильности (Таблица 7). Все результаты подтвердили правильность приготовления без значительных изменений ни на 7, ни на 17 день. Единственным проявлением изменения в ходе эксперимента было падение концентрации после светового стресса аликвоты композиции с нормальным pH 7. Это сопровождалось значительным увеличением наблюдаемых продуктов деградации.

10 Что касается родственных веществ, сообщалось только о пиках, превышающих 0,05% от общей площади пиков. Сводные данные по родственным веществам представлены в Таблице 8, а отдельные значения приведены в Таблице 9 (хранение 7 дней при 40°C) и Таблице 10 (хранение 10 дней при 40°C с последующим хранением 7 дней при 50°C).

15 При приготовлении пики родственных веществ отсутствовали. На 7-й день только композиция с pH 9 содержала пик при относительном времени удерживания 1,11. С минимальными дополнительными пиками, наблюдаемыми после 7-дневного хранения при повышенных температурах, композиции подвергались дальнейшему стрессу (с повышением температуры хранения с течением времени),
20 и при анализе после 17-дневного хранения в нескольких композициях присутствовали дополнительные пики с четкой видимой тенденцией к увеличению числа пиков и площади пиков с увеличением pH, в пределах от отсутствия пиков (pH 4) до 3 пиков с общей площадью пиков 0,61% (pH 9). Композиция, барботированная азотом (pH 7), была значительно более стойкой, чем ее аналог без
25 барботажки, что подтверждает, что окисление является путем деградации. Образец со световым стрессом являлся образцом с наиболее высокой деградацией с общим значением родственных веществ 1,68%.

Таблица 6 – Измерение стабильности pH для SPL026 в буфере Бриттона-Робинсона

Номинальный pH	Исходный	День 7 ^b	День 17 ^c
4,0	3,86	3,84	3,84
5,0	4,57	4,55	4,52
6,0	5,08	5,07	5,06

6,5	5,33	5,33	5,31
7,0	6,12	6,10	6,10
6,5 с барботажем N ₂	6,12	6,18	6,09
7,0 УФ свет	6,07 ^a	-	-
7,5	6,60	6,58	6,59
8,0	6,87	6,86	6,84
9,0	7,71	7,72	7,70
^a рН по завершении тестирования ^b 7 дней хранения при 40°C ^c 10 дней хранения при 40°C, затем 7 дней при 50°C			

Таблица 7 – Стабильность рН для SPL026 в буфере Бриттона-Робинсона
(количественное определение)

Номинальн ый рН	Концентрация (мг.мл ⁻¹)			
	Исходный	День 7 ^b	День 17 ^c	Свет
4,0	2,47	2,57	2,52	-
5,0	2,50	2,48	2,52	-
6,0	2,51	2,56	2,48	-
6,5	2,49	2,59	2,51	-
7,0	2,54	2,54	2,45	-
7,0 с барботажем N ₂	2,54	2,54	2,51	-
7,0 УФ свет	2,54	-	-	2,26 ^a
7,5	2,50	2,55	2,46	-
8,0	2,49	2,49	2,42	-
9,0	2,47	2,41	2,46	-
^a концентрация после завершения светового стресса (200 ватт-часов УФО, 0,6 млн люкс-часов). Этот образец представлял собой аликвоту раствора с рН 7. ^b 7 дней хранения при 40°C ^c 10 дней хранения при 40°C, затем 7 дней при 50°C				

Таблица 8 – Количественное определение общего количества родственных веществ для стабильности рН для SPL026 в буфере Бриттона-Робинсона

Номинальный рН	Общее количество родственных веществ (%)			
	Исходный	День 7 ^b	День 17 ^c	Свет
4,0	Н/О	Н/О	Н/О	-
5,0	Н/О	Н/О	0,07	-
6,0	Н/О	Н/О	0,09	-
6,5	Н/О	Н/О	0,10	-
7,0	Н/О	Н/О	0,26	-
7,0 с барботажем N ₂	Н/О	Н/О	0,05	-
7,0 УФ свет	Н/О	-	-	1,68 ^a
7,5	Н/О	Н/О	0,42	-
8,0	Н/О	Н/О	0,58	-
9,0	Н/О	0,10	0,61	-
<p>Н/О - <0,02 площади от общей площади пика ^a % родственных веществ после завершения светового стресса (200 ватт-часов УФО, 0,6 млн люкс-часов). Этот образец представлял собой аликвоту раствора с рН 7. ^b 7 дней хранения при 40°C ^c 10 дней хранения при 40°C, затем 7 дней при 50°C</p>				

Таблица 9 – Количественное определение отдельных родственных веществ для стабильности pH для SPL026 в буфере Бриттона-Робинсона, 7 дней хранения при 40°C

Номинальный pH	День ^a	Относительное время удерживания и процент площади от общей площади пика (пики>0,05% от общей площади пика)															
		0,54	0,62	0,64	0,73	0,74	0,77	0,80	0,81	0,91	0,95	1,06	1,10	1,11	1,17	1,20	1,56
4	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6,5	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6,5 с N ₂ ^a	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7 УФ свет ^b	н/о ^c	0,05	0,17	0,54	0,23	0,15	0,06	0,07	-	-	-	-	-	-	0,18	0,13	0,10
7	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7,5	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
^a Продувка азотом																	
^b Воздействие УФ-излучения (200 ватт-часов УФО, 0,6 миллиона люкс-часов)																	
^c Подобразец композиции с pH 7																	

Таблица 10 – Количественное определение отдельных родственных веществ для стабильности рН для SPL026 в буфере Бриттона-Робинсона

10 дней хранения при 40°C, 7 дней при 50°C

Номинальн ый рН	День ^a	Относительное время удерживания и процент площади от общей площади пика (пики>0,05% от общей площади пика)															
		0,54	0,62	0,64	0,73	0,74	0,77	0,80	0,81	0,91	0,95	1,06	1,10	1,11	1,17	1,20	1,56
4	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,07
6	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,09
6,5	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,10
6,5 с N ₂ ^a	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,05
7	17	-	-	-	0,09	-	-	-	-	0,05	-	-	-	-	-	-	0,12
7,5	17	-	-	-	0,14	-	-	-	-	0,07	-	-	-	0,12	-	-	0,09
8	17	-	-	-	0,15	-	-	-	-	0,09	0,05	-	-	0,22	-	-	0,07
9	17	-	-	-	0,12	-	-	-	-	0,11	-	-	-	0,12	-	-	0,38
^a Продувка азотом																	

Сравнение стабильности исходной композиции с композициями, забуференными В-Р

Как описано выше, композиции фумарата ДМТ, содержащие предпочтительный буфер, хранящиеся при температуре от 40 до 50 °С, без барботажа N₂ или контроля воздействия УФ-света, содержали 1,13% родственных веществ после 1 недели хранения. Количество родственных веществ, которые образовались в предпочтительной композиции и композициях В-Р при хранении в течение недели при температуре от 40 до 50 °С, сравнены в Таблице 11. Композиции фумарата ДМТ, содержащие буферы В-Р, хранившиеся в тех же условиях, содержали менее 0,02% родственных веществ через 1 неделю хранения (в > 5,7 раз меньше родственных веществ, чем в предпочтительной композиции), что свидетельствует о большей стабильности композиций В-Р.

Как описано выше, при разработке композиций для инъекций типичным является соответствие рН композиции рН сыворотки крови пациента. Сыворотка крови человека имеет рН около 7,4. Следовательно, очевидным составом солей необязательно замещенных диметилтриптаминовых соединений является композиция с рН 7,4. Неожиданной оказалась большая стабильность композиций таких солей, приготовленных при значениях рН 7,0 или меньше.

20 **Таблица 11 – Кратковременная оценка стабильности предпочтительной композиции и композиций по изобретению**

Образец	рН		Количественное определение (мг/мл)		Родственные вещества (%)	
	Исходный	День 7	Исходный	День 7	Исходный	День 7
2,5 мг/мл/50 мМ фосфатно-солевого буфера, рН 7,4 (предпочтительная композиция)	6,88	6,87	2,49	2,38	Н.О. <0,02	1,13
2,5 мг/мл/40 мМ буфера В-Р, рН	3,86	3,84	2,47	2,57	Н.О. <0,02	Н.О. <0,02

4,0 (неочевидная композиция)						
2,5 мг/мл/40 мМ буфера В-Р, рН 5,0 (неочевидная композиция)	4,57	4,55	2,50	2,48	Н.О. <0,02	Н.О. <0,02
2,5 мг/мл/40 мМ буфера В-Р, рН 6,0 (неочевидная композиция)	5,08	5,07	2,51	2,56	Н.О. <0,02	Н.О. <0,02
2,5 мг/мл/40 мМ буфера В-Р, рН 6,5 (неочевидная композиция)	5,33	5,33	2,49	2,59	Н.О. <0,02	Н.О. <0,02
2,5 мг/мл/40 мМ буфера В-Р, рН 7,0 (неочевидная композиция)	6,12	6,10	2,54	2,54	Н.О. <0,02	Н.О. <0,02

Разработка композиции-кандидата

По результатам оценки стабильности рН было принято решение зафиксировать рН композиции на уровне рН 4,0 (после хранения в течение недели композиция В-Р при рН 4,0 не содержала пиков, соответствующих родственным веществам, что свидетельствует о том, что это была наиболее стабильная композиция) и для оценки использования фосфатных и ацетатных буферных систем в концентрациях 20 мМ и 40 мМ, поскольку они хорошо буферизуют при оптимальном рН для стабильности, и оценить как хлорид натрия, так и декстрозу в качестве агентов, регулирующих тоничность.

Получение композиции

Подробная информация о каждой отдельной композиции (пронумерованные от 1 до 8) представлена в Таблице 12 и Таблице 13. Для каждой композиции требуемую кислоту и агент, регулирующий тоничность, растворяли в

80 мл воды. Затем рН этого раствора доводили до рН 4 ($\pm 0,5$) с помощью 1 М раствора гидроксида натрия. Затем лекарственное вещество растворяли, рН доводили до рН 4 ($\pm 0,1$) большим количеством 1 М раствора гидроксида натрия, а затем доводили до объема водой и окончательно проверяли рН и регулировали по мере необходимости. Для каждой композиции был задокументирован объем использованного гидроксида натрия. Композиция каждого состава представлена ниже в Таблице 12 (физиологический раствор) и Таблице 13 (декстроза).

Аликвоту каждой композиции брали для количественного определения/родственных веществ и проверки осмоляльности. Остаток каждой композиции фильтровали (размер фильтра 0,2 мкм) в многоразовый флакон из прозрачного стекла, барботировали азотом, закрывали крышкой и помещали на хранение (60°C) на 14 дней. Композицию 40 мМ фосфат/декстроза (композиция 8) разделяли на две аликвоты, причем одну аликвоту хранили в многоразовом флаконе из темного стекла, а другую аликвоту - в многоразовом флаконе из прозрачного стекла.

Таблица 12 – Композиции-кандидаты SPL026 (физиологический раствор)

Композиции с физиологическим раствором				
Ингредиент	Номер композиции			
	1	2	3	4
SPL026	398 мг	398 мг	398 мг	398 мг
Уксусная кислота	120 мг (20мМ)	240 мг (40мМ)	-	-
Ортофосфорная кислота (85%)	-	-	231 мг (20мМ)	461 мг (40мМ)
Хлорид натрия	780 мг	720 мг	780 мг	720 мг
Гидроксид натрия	38,8 мг	60,8 мг	103,2 мг	185,6 мг
Полученный объем (мл)	100	100	100	100

Таблица 13 – Композиции-кандидаты SPL026 (декстроза)

Композиции с декстрозой				
Ингредиент	Номер композиции			
	5	6	7	8
SPL026	398 мг	398 мг	398 мг	398 мг
Уксусная кислота	120 мг (20мМ)	240 мг (40мМ)	-	-
Ортофосфорная кислота (85%)	-	-	231 мг (20мМ)	461 мг (40мМ)
Декстроза	4300 мг	3900 мг	4300 мг	3900 мг
Гидроксид натрия	27,6	47,2	96,4 мг	175,2 мг
Полученный объем (мл)	100	100	100	100

Результаты

5 Результаты по концентрации, осмоляльности и рН для композиций при приготовлении и после хранения при 60°C представлены в Таблице 14. Результаты по родственным веществам после хранения представлены в Таблице 15.

Все композиции при приготовлении представляли собой прозрачные бесцветные растворы. Никакие родственные вещества не присутствовали ни в одной из композиций после приготовления.

10 После изъятия из хранения все композиции по внешнему виду уже не были бесцветными, а приобрели в той или иной степени оттенок бежевого, но все оставались прозрачными, цвет был наиболее выражен у композиции 5 (20 мМ ацетатный буфер/декстроза), которая имела наибольшую концентрацию родственных веществ.

15 Осмоляльность и рН были подтверждены как стабильные для каждой тестируемой композиции без существенных изменений.

20 Общее количество родственных веществ в виде пиков более 0,05% от общей площади пиков колеблется от 0,07% до 0,52%. Эти данные позволяют предположить, что для SPL026 физиологический раствор является предпочтительным агентом, регулирующим тоничность, по сравнению с декстрозой.

5 Все результаты 14-го дня для композиции 40 мМ фосфата/декстрозы, хранившейся в стекле янтарного цвета, отражали результаты для прозрачного стекла, подтверждая, что хранение в прозрачном/янтарном стекле не влияет на стабильность с точки зрения этих условий хранения, но, учитывая ранее отмеченную светонеустойчивость, янтарное стекло следует использовать в качестве основной упаковки.

Таблица 14 – Результаты, количественное определение, осмоляльность и pH для композиций-кандидатов SPL026 (декстроза)

№	Композиция носителя	Концентрация (мг.мл ⁻¹)		Осмоляльность (мОсм/кг)		pH	
		День 0	14 дней, 60 °С	День 0	14 дней, 60 °С	День 0	14 дней, 60 °С
1	20 мМ ацетат / физ. раствор	2,50	2,52	305	300	3,94	3,94
2	40 мМ ацетат / физ. раствор	2,54	2,54	307	318	3,98	4,01
3	20 мМ фосфат / физ. раствор	2,55	2,54	315	319	4,01	4,02
4	40 мМ фосфат / физ. раствор	2,53	2,46	330	347	4,00	3,99
5	20 мМ ацетат / декстроза	2,50	2,46	300	308	3,97	4,05
6	40 мМ ацетат / декстроза	2,51	2,47	304	310	4,02	4,06
7	20 мМ фосфат / декстроза	2,55	2,51	320	320	4,02	4,04
8	40 мМ фосфат / декстроза	2,58	2,48	339	336	4,01	4,04
8 ^a	40 мМ фосфат / декстроза	-	2,49	-	334	-	4,02
^a хранение в стекле янтарного цвета							

Таблица 15 – Количественное определение родственных веществ для композиций-кандидатов SPL026 после хранения при 60 °С в течение 14 дней

№	Относительное время удерживания и процент площади от общей площади пиков для пиков >0,05% от общей площади пиков						Общий
	0,62	0,72	0,80	0,91	1,60	1,61	
1	-	-	-	-	-	0,11	0,11
2	-	-	-		-	0,08	0,08
3	-	-	-		-	0,09	0,09
4	-	-	-		-	0,07	0,07
5	0,05	0,05	0,07	0,07	0,08	0,20	0,52
6	-	-	-	-	-	0,13	0,13
7	-	-	-	0,05	-	0,16	0,21
8	-	-	-	0,05	-	0,15	0,20
8 ^a	-	-	-	0,07	-	0,23	0,30
^a хранение в стекле янтарного цвета							

Вывод

5 Все композиции-кандидаты после 14-дневной оценки стабильности были стабильны с точки зрения осмоляльности и pH. Для композиций 1-3 не было изменений достигнутой концентрации, а для композиций 5-8 изменения (потери при хранении) были небольшими (<0,1 мг.мл⁻¹). Для каждой композиции-кандидата родственные вещества были очень низкими и составляли от 0,07 до 10 0,52% от общей площади пика. В композициях с декстрозой наблюдалось больше родственных веществ, чем в композициях с физиологическим раствором.

После обзора данных была выбрана следующая композиция SPL026 (обозначаемая здесь как композиция 10 SPL026). Она основана на композиции 1, но содержание ацетатного буфера немного увеличено, чтобы обеспечить 15 устойчивую буферность в композиции в течение срока годности, но на достаточно низком уровне, чтобы обеспечить минимальные буферные эффекты в крови. Уровни хлорида натрия были немного снижены, чтобы компенсировать дополнительный ацетат, но сохранить изотонический раствор. Эта композиция была приготовлена и проанализирована на количественное определение, pH и

осмоляльность при приготовлении. Подробные данные приготовления и достигнутые результаты представлены ниже в Таблице 16.

Таблица 16 – SPL026, приготовление композиции 10 2,5 мг/мл и результаты

Приготовление	SPL026	398 мг
	Уксусная кислота	150 мг
	Хлорид натрия	760 мг
	Гидроксид натрия	Сколько необходимо до pH 4,0 ~40 мг
	Полученный объем (мл)	100
Результат	Внешний вид	Прозрачный бесцветный раствор
	Осмоляльность (мОсм/кг)	299
	pH	3,96
	Количественное определение (мг/мл-1)	2,49

- 5 Технические клинические партии композиции имеют вышеуказанную композицию. Клинические партии производят в соответствии с Надлежащей производственной практикой (GMP). Техническую партию применяют для получения данных о стабильности перед приготовлением клинической партии. Ранние данные технической партии помогают определить срок годности
- 10 клинических партий, изготовленных в соответствии с GMP.

Обзор рекомендуемого процесса приготовления композиции (объем партии 100 мл)

Получение носителей

15 Получение 1М раствора гидроксида натрия (100 мл)

- 1) Взвесить 4 г гранул гидроксида натрия в стакан подходящего размера.
- 2) Влить в стакан 80 мл воды для инъекций (WFI).
- 3) Перемешать на магнитной мешалке, чтобы добиться растворения, и дать раствору остыть до лабораторной температуры.

- 4) Добавить очищенную воду до объема 100 мл.
- 5) Перелить в контейнер из боросиликатного стекла типа 1.

Приготовление композиции 10 (2,5 мг/мл)

- 1) Точно взвесить 760 мг хлорида натрия в подходящую емкость.
- 5 2) Отвесить по разнице необходимое количество лекарственного вещества в подходящую емкость (стеклянную лодочку для взвешивания). Убедитесь, что масса принятого лекарственного вещества включает поправку на соль и чистоту.
- 3) Осторожно перенести навеску лекарственного вещества в химический
10 стакан. Промыть контейнер для взвешивания водой для инъекций, чтобы не осталось твердых частиц. Добавить дополнительное количество воды для инъекций к лекарственному веществу до $\frac{3}{4}$ требуемого общего объема и перемешать с помощью магнитной мешалки для растворения. Добавить партию уксусной кислоты (следует обратить внимание, что уксусная кислота
15 является летучей, поэтому эту стадию необходимо выполнить сразу после взвешивания).
- 4) Добавить предварительно взвешенный хлорид натрия.
- 5) После завершения растворения доводят рН композиции до рН 4 ($\pm 0,1$),
20 добавляя по каплям свежеприготовленный 1М раствор гидроксида натрия при постоянном перемешивании.
- 6) Довести до нужного объема в подходящем контейнере и, наконец, проверить, что рН составляет рН 4 ($\pm 0,1$), и при необходимости отрегулировать.
- 7) Раствор лекарственного препарата является прозрачным с очень легким
25 оттенком бежевого цвета. Этот цвет удаляют при фильтрации (стадия 6), оставляя после фильтрации бесцветный раствор.
- 8) Пропускать азот через композицию до тех пор, пока измеренное содержание растворенного кислорода не станет ниже 2 ppm.
- 9) Отфильтровать раствор шприцом либо 0,22 мкм, либо 0,2 мкм в
30 многодозовый флакон из стекла янтарного цвета.

Стабильность композиции 10 (техническая партия)

Внешний вид и pH

Результаты внешнего вида и pH композиции 10 (техническая партия) при приготовлении и последующем хранении при 2-8°C, 25 °C/60% относительной влажности (RH) и 40 °/75% RH представлены в Таблице 17. При T = 0 (первоначальный анализ), pH соответствовал спецификации 3,8-4,2, а осмоляльность соответствовала спецификации 270-330 мОсм/кг (296 мОсм/кг). К T = 9 мес существенных изменений внешнего вида при хранении при 2-8°C или при 25°C/60% RH не происходит. Однако при 40°C/75% RH наблюдается очевидное изменение цвета продукта при T = 6 месяцев. Наблюдались признаки изменения цвета через 2 и 3 месяца хранения при 40°C/75% RH по сравнению с другими условиями хранения, но через 6 месяцев изменение цвета было очевидным. Не было никаких изменений pH к 9 месяцам хранения при 2-8°C или 25°C/60% RH или к 6 месяцам хранения при 40°C/75% RH.

15 **Таблица 17. Внешний вид и pH композиции 10 после хранения в указанных условиях**

Момент	Внешний вид	pH	
Исходный (T = 0)	Прозрачная бесцветная жидкость без видимых частиц	4,0	
2-8°C	T = 1	Прозрачная бесцветная жидкость без видимых частиц	4,0
	T = 2	Прозрачная бесцветная жидкость без видимых частиц	4,0
	T = 3	Прозрачная бесцветная жидкость без видимых частиц	4,0
	T = 6	Прозрачная бесцветная жидкость без видимых частиц	4,0
	T = 9	Прозрачная бесцветная жидкость без видимых частиц	4,0
25°C/60% RH	T = 1	Прозрачная бесцветная жидкость без видимых частиц	4,0
	T = 2	Прозрачная бесцветная жидкость без видимых частиц	4,0
	T = 3	Прозрачная бесцветная жидкость без видимых частиц	4,0
	T = 6	Прозрачная бесцветная жидкость без видимых частиц	4,0
	T = 9	Прозрачная бесцветная жидкость без видимых частиц	4,0

40°C/75% RH	T = 1	Прозрачная бесцветная жидкость без видимых частиц	4,0
	T = 2	Прозрачная бесцветная жидкость без видимых частиц	4,0
	T = 3	Прозрачная бесцветная жидкость без видимых частиц	4,0
	T = 6	Прозрачная жидкость светло-желтого цвета без видимых частиц	4,0

Частицы, невидимые невооружённым глазом

Количество частиц, невидимых невооружённым глазом, в композиции 10 (техническая партия) при приготовлении и последующем хранении при 2-8°C, 25 °C/60% относительной влажности (RH) и 40 °C /75% RH представлено в Таблице 18. После 6 месяцев хранения при 2-8°C, 25°C/60% RH и 40°C/75% RH существенных изменений в отношении частиц, невидимых невооружённым глазом, не произошло (см. Таблицу 18).

10 **Таблица 18. Частицы, невидимые невооружённым глазом, в композиции 10 после хранения в указанных условиях**

Момент времени/месяцы		Число/флакон ¹		Проходит/не проходит ²
		≥10 мкм	≥25 мкм	
Исходный (T = 0)		5	1	Проходит
5°C	T = 6	3	0	Проходит
25°C/60% RH	T = 1	9	0	Проходит
	T = 6	3	0	Проходит
40°C/75% RH	T = 1	4	0	Проходит
	T = 6	14	1	Проходит

¹ При объеме заполнения 10,5 мл

² Количество частиц диаметром ≥10 мкм на флакон <6000 = ПРОХОДИТ и количество частиц диаметром ≥25 мкм на флакон <600 = ПРОХОДИТ

15

Извлекаемый объем

Извлекаемый объем из 6 флаконов композиции 10 (техническая партия) представлен в Таблице 19. Плотность, используемая для расчета объема, была взята

из данных плацебо, использованных при серийном производстве (1,008 г/см³).
Извлекаемый объем соответствует спецификации NLT 10,0 мл.

Таблица 19. Извлекаемый объем композиции 10

Образец	Масса образца (г)	Извлекаемый объем (мл)
1	10,2791	10,1975
2	10,4192	10,3365
3	10,2732	10,1917
4	10,3162	10,2343
5	10,2696	10,1881
6	10,2516	10,1702
Среднее	10,3	10,2

5

Процент восстановления

Процент восстановления SPL026 (свободное основание, мг/мл) в композиции 10 (техническая партия) при приготовлении и последующем хранении при 2-8°C, 25 °C/60% относительной влажности (RH) и 40°C/75% RH представлен в Таблице 20.

10 Не было значительных изменений в чистоте композиции после 9 месяцев хранения при 2-8°C или 25°C/60% RH и 6 месяцев хранения при 40°C/75% RH. Все извлечения по сравнению с теоретической концентрацией и T = 0 находятся в пределах спецификации 90,0–105,0 %.

15

Таблица 20. Процент восстановления SPL026 в композиции 10 после хранения в указанных условиях

Момент времени/месяцы	1	2	Среднее	Восст./теория ¹ (%)	Восст./T = 0 ² (%)	
Перед фильтрацией	2,518	2,506	2,51	100,5	-	
После фильтрации	2,516	2,504	2,51	100,4	99,9 ³	
Исходный (T = 0)	2,503	2,501	2,50	100,1	-	
5°C	T = 1	2,508	2,508	2,51	100,2	100,3
	T = 2	2,538	2,539	2,54	101,5	101,5
	T = 3	2,512	2,523	2,52	100,8	100,7
	T = 6	2,515	2,525	2,52	100,8	100,7
	T = 9	2,511	2,504	2,51	100,3	100,2
25°C/60% RH	T = 1	2,508	2,509	2,51	100,3	100,3
	T = 2	2,541	2,535	2,54	101,5	101,4
	T = 3	2,525	2,524	2,52	101,0	100,9
	T = 6	2,497	2,525	2,51	100,4	100,4
	T = 9	2,475	2,496	2,49	99,4	99,3
40°C/75% RH	T = 1	2,510	2,499	2,50	100,1	100,2
	T = 2	2,538	2,536	2,54	101,5	101,4
	T = 3	2,505	2,501	2,50	100,1	100,0
	T = 6	2,494	2,494	2,49	99,8	99,7

¹ В процентах от теоретического 2,5 мг/мл.

² В процентах от исходного (T = 0) результата.

5 ³ В процентах от результата перед фильтрацией.

Чистота/родственные вещества

Чистота SPL026 (свободное основание, мг/мл) и количество примесей, наблюдаемые при различном времени удерживания в композиции 10 (техническая партия) при приготовлении и последующем хранении при 2-8°C, 25°C/60% относительной влажности (RH) и 40°C/75% RH представлены в Таблице 21, Таблице 22 и Таблице 23 соответственно. Общее количество примесей, наблюдаемое в композициях после 9 месяцев хранения при 2-8°C и 25°C/60% RH, немного увеличилось из-за того, что примеси при RRT 1,04 наблюдаются впервые и превышают предел LOQ в обоих условиях. Увеличение общего количества примесей было отмечено для образца, хранившегося при 40°C/75% RH в течение 2 месяцев. Увеличение содержания примесей, наблюдаемое при RRT 1,60,

отмечается, начиная с T = 2 месяцев при 40°C/75% RH по сравнению с другими условиями хранения, что может быть связано с более высокой температурой хранения 40°C.

5 **Таблица 21. Чистота/родственные вещества SPL026 в композиции 10 после хранения при 2-8 °C**

RRT	Момент времени/месяцы и количество					
	Исходный (T = 0)	1	2	3	6	9
SPL026 (свободное основание) ¹	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0 (99,95)
1,04	H/O	H/O	H/O	H/O	H/O	0,05
1,60	H/O	H/O	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Общий ²	H/O	H/O	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,05

¹ Чистота SPL026 рассчитана как 100 – общее количество родственных веществ.

² Сумма родственных веществ $\geq 0,05\%$

10 **Таблица 22. Чистота/родственные вещества SPL026 в композиции 10 после хранения при 25 °C/60%RH**

RRT	Момент времени/месяцы и количество					
	Исходный (T = 0)	1	2	3	6	9
SPL026 (свободное основание) ¹	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0 (99,95)
1,04	H/O	H/O	H/O	H/O	H/O	0,05
1,18	H/O	H/O	<LOQ	H/O	H/O	H/O
1,60	H/O	H/O	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Общий ²	H/O	H/O	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,05

¹ Чистота SPL026 рассчитана как 100 – общее количество родственных веществ.

² Сумма родственных веществ $\geq 0,05\%$

15 **Таблица 23. Чистота/родственные вещества SPL026 в композиции 10 после хранения при 40 °C/75%RH**

RRT	Момент времени/месяцы и количество (%масс./масс.)				
	Исходный (T = 0)	1	2	3	6
0,49	H/O	H/O	H/O	H/O	0,05
0,70	H/O	H/O	<LOQ	<LOQ	0,05
0,77	H/O	H/O	H/O	<LOQ	<LOQ
0,81	H/O	H/O	<LOQ	<LOQ	0,05
0,92	H/O	H/O	<LOQ	<LOQ	0,06
SPL026 (свободное основание) ¹	100,0	100,0	99,9	99,9	99,7
1,19	H/O	H/O	H/O	H/O	<LOQ
1,22	H/O	H/O	H/O	H/O	<LOQ
1,60	H/O	H/O	0,05	0,07	0,10
Общий ²	H/O	H/O	0,05	0,07	0,31

¹ Чистота SPL026 рассчитана как 100 – общее количество родственных веществ.

² Сумма родственных веществ $\geq 0,05\%$

Стабильность композиции 10 (клиническая партия)

- 5 При T = 0 (первоначальный анализ) pH соответствовал спецификации 3,8-4,2, осмоляльность соответствовала спецификации 270-330 мОсм/кг (составляя 306 мОсм/кг), а экстрагируемый объем соответствовал NLT 10,0 мл (составляя 10,4 мл). Кроме того, при T = 0 количество частиц, невидимых невооруженным глазом, составляло 4 частицы/флакон размером ≥ 10 мкм и 0 частиц/флакон размером ≥ 25
- 10 мкм, что вполне соответствует спецификации не более 6000 частиц/флакон размером ≥ 10 мкм и не более 600 частиц/флакон размером ≥ 25 мкм. При T = 0 УФ-видимый спектр композиции соответствовал эталонным спектрам (λ^{\max} при 221 ± 3 нм и 279 ± 3 нм), и сигнал наблюдался при времени удерживания $\pm 2\%$ от эталонного стандарта. Наконец, при T = 0 проверка герметичности крышки
- 15 контейнера не показала проникновения красителя, а состав был стерильным и содержал $<0,01$ ЕЭ/мл бактериальных эндотоксинов, что вполне соответствует спецификации 20,5 ЕЭ/мл.

Внешний вид и pH

5 Результаты внешнего вида и pH композиции 10 (клиническая партия) при приготовлении и последующем хранении при 2-8°C, 25 °C/60% относительной влажности (RH) и 40 °/75% RH представлены в Таблице 24. К Т = 3 мес существенных изменений внешнего вида при хранении при 2-8°C, при 25°C/60% RH или при 40°C/75% RH не происходит. Наблюдались признаки изменения цвета в момент через 3 месяца. Изменения pH не наблюдалось.

10 **Таблица 24. Внешний вид и pH композиции 10 после хранения в указанных условиях**

Момент		Внешний вид	pH
Исходный (Т = 0)		Прозрачная бесцветная жидкость, практически без	4,0
2-8°C	Т = 1	Прозрачная бесцветная жидкость, практически без частиц	3,9
	Т = 3	Прозрачная жидкость бледно-желтого цвета, практически без частиц	4,0
25°C/60% RH	Т = 1	Прозрачная бесцветная жидкость, практически без частиц	4,0
	Т = 3	Прозрачная жидкость бледно-желтого цвета, практически без частиц	4,0
40°C/75% RH	Т = 1	Прозрачная бесцветная жидкость, практически без частиц	3,9
	Т = 3	Прозрачная жидкость бледно-желтого цвета, практически без частиц	4,0

Процент восстановления

15 Процент восстановления SPL026 (свободное основание, мг/мл) в композиции 10 (клиническая партия) при приготовлении и последующем хранении при 2-8°C, 25 °C/60% относительной влажности (RH) и 40°C/75% RH представлен в Таблице 25. Не было значительных изменений в чистоте композиции после 3 месяцев хранения при 2-8°C или 25°C/60% RH и 40°C/75% RH. Все извлечения по сравнению с теоретической концентрацией и Т = 0 находятся в пределах спецификации 95,0–105,0 %.

Таблица 25. Процент восстановления SPL026 в композиции 10 после хранения в указанных условиях

Момент времени/месяцы		Процент восстановления SPL026 (%)
Исходный (T = 0)		103,6
2-8 °C	T = 1	102,9
	T = 3	103,2
25°C/60%RH	T = 1	102,7
	T = 3	103,0
40°C/75%RH	T = 1	102,6
	T = 3	102,5

5 Чистота/родственные вещества

Чистота SPL026 (свободное основание, мг/мл) и количество примесей, наблюдаемые при различном времени удерживания в композиции 10 (клиническая партия) при приготовлении и последующем хранении при 2-8°C, 25°C/60% относительной влажности (RH) и 40°C/75% RH представлены в Таблице 26, Таблице 27 и Таблице 28 соответственно.

10

Таблица 26. Чистота/родственные вещества SPL026 в композиции 10 после хранения при 2-8 °C

RRT	Момент времени/месяцы и количество (% площ.)		
	Исходный (T = 0)	1	3
1,11	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1,59-1,60	0,07	0,08	0,07
Общий ²	0,07	0,08	0,07

² Сумма родственных веществ $\geq 0,05\%$

15

Таблица 27. Чистота/родственные вещества SPL026 в композиции 10 после хранения при 25 °C/60%RH

RRT	Момент времени/месяцы и количество (% площ.)		
	Исходный (T = 0)	1	3
1,11	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1,59-1,60	0,07	0,08	0,07
Общий ²	0,07	0,08	0,07

² Сумма родственных веществ $\geq 0,05\%$

Таблица 28. Чистота/родственные вещества SPL026 в композиции 10 после хранения при 40 °C/75%RH

RRT	Момент времени/месяцы и количество (% площ.)		
	Исходный (T = 0)	1	3
0,56	<LOQ	<LOQ	<LOQ
0,70	<LOQ	<LOQ	<LOQ
0,82	<LOQ	<LOQ	<LOQ
0,94	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1,11	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1,59-1,60	0,07	0,08	0,09
Общий ²	0,07	0,08	0,09

5 ² Сумма родственных веществ $\geq 0,05\%$

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая соль диметилтриптаминового соединения, необязательно замещенного дейтерием и необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси или в положении 4 моногидрофосфатом; буфер, который является отдельным от соли; и воду, при этом композиция имеет рН от примерно 3,5 до примерно 6,5 и осмоляльность от примерно 250 до примерно 350 мОсм/кг.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что композиция подходит для инъекций.

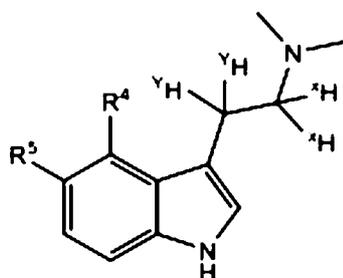
3. Композиция по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что рН составляет от примерно 3,75 до примерно 6,5.

4. Композиция по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что рН составляет от примерно 3,75 до примерно 5,75.

5. Композиция по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что рН составляет от примерно 3,75 до примерно 4,25.

6. Композиция по любому из пунктов 1-5, отличающаяся тем, что композиция имеет осмоляльность от примерно 275 до примерно 325 мОсм/кг.

7. Композиция по любому из пунктов 1-6, отличающаяся тем, что соль содержит кислоту Бренстеда, имеющую рКа от примерно 3 до примерно 5, и соединение формулы I



Формула I

где:

R⁴ и R⁵ оба представляют собой H, и каждый ^xH и каждый ^yH независимо выбраны из H и D, или

один из R⁴ и R⁵ представляет собой H, а другой представляет собой ацетокси или метокси, каждый ^yH представляет собой H, и каждый ^xH независимо выбран из H и D, или

соль включает соединение формулы I, где R⁴ представляет собой моногидрофосфат, R⁵ представляет собой H, и каждый ^yH и каждый ^xH представляет собой H.

8. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что R⁴ и R⁵ оба представляют собой H.

9. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что R⁴ представляет собой ацетокси, и R⁵ представляет собой H.

10. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что R⁴ представляет собой H, и R⁵ представляет собой метокси.

11. Композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что необязательно замещенное диметилтриптаминовое соединение представляет собой диметилтриптамин.

12. Композиция по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что соль представляет собой необязательно замещенное диметилтриптаминовое соединение и кислоту, выбранную из группы, состоящей из фумаровой кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, уксусной кислоты, молочной кислоты и глюконовой кислоты.

13. Композиция по п. 12, отличающаяся тем, что кислота представляет собой фумаровую кислоту.

14. Композиция по любому из пп. 1-13, содержащая лекарственное вещество, которое содержит соль диметилтриптаминового соединения с чистотой выше или равной 99% при измерении с помощью ВЭЖХ.

15. Композиция по любому из пп. 1-14, отличающаяся тем, что концентрация необязательно замещенного диметилтриптаминового соединения составляет примерно 2,5 мг/мл.

16. Композиция по любому из пп. 1-15, отличающаяся тем, что буфер содержит ацетатную соль и уксусную кислоту.

17. Композиция по п. 16, отличающаяся тем, что буфер содержит ацетат натрия и уксусную кислоту или ацетат калия и уксусную кислоту.

18. Композиция по любому из пп. 1-17, отличающаяся тем, что композиция содержит буфер в концентрации от примерно 15 мМ до примерно 75 мМ.

19. Композиция по любому из пунктов 1-18, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит агент, регулирующий тоничность.

20. Композиция по любому из пп. 1-19, отличающаяся тем, что композиция состоит по существу из соли, буфера, воды и, необязательно, агента, регулирующего тоничность.

21. Композиция по любому из пп. 1-20, отличающаяся тем, что композиция состоит из соли, буфера, воды и, необязательно, агента, регулирующего тоничность.

22. Композиция по любому из пунктов 19-21, отличающаяся тем, что агент, регулирующий тоничность, представляет собой хлорид натрия.

23. Композиция по п. 22, отличающаяся тем, что композиция содержит хлорид натрия в концентрации от примерно 120 мМ до примерно 140 мМ.

24. Композиция по любому из пп. 1-23, имеющая содержание кислорода менее 2 ppm.

25. Композиция по любому из пп. 1-24, хранящаяся в контейнере, приспособленном для предотвращения проникновения ультрафиолетового света.

26. Набор, подходящий для приготовления композиции по любому из пп. 1-25, причем указанный набор содержит соль диметилтриптаминового соединения, необязательно замещенного дейтерием и необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси, или в положении 4 моногидрофосфатом; и буфер, который является отдельным от соли.

27. Способ приготовления фармацевтической композиции по любому из пп. 1-25, включающий взаимодействие соли, буфера, воды и, необязательно, агента, регулирующего тоничность.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что водный раствор буфера взаимодействует с солью, при этом рН водного раствора имеет значение, указанное в любом из пунктов 1-5.

29. Способ по пп. 27 или 28, отличающийся тем, что способ включает взаимодействие необязательно замещенного диметилтриптамина в форме свободного основания с буфером, водой и, необязательно, агентом, регулирующим тоничность.

30. Способ по любому из пп. 27-29, дополнительно включающий регулирование рН раствора, полученного в результате взаимодействия.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что рН регулируют гидроксидом натрия или гидроксидом калия.

32. Способ по любому из пунктов 27-31, дополнительно включающий барботирование раствора, полученного в результате взаимодействия с инертным газом.

33. Применение буфера для снижения разложения инъекционной фармацевтической композиции соли диметилтриптамина, необязательно замещенного дейтерием и необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси или в положении 4 моногидрофосфатом.

34. Применение контейнера, приспособленного для предотвращения проникновения ультрафиолетового света, для снижения разложения инъекционной фармацевтической композиции соли диметилтриптамина, необязательно замещенного дейтерием и

необязательно замещенного в положении 4 или 5 ацетокси или метокси или в положении 4 моногидрофосфатом.

35. Применение по п. 33 или п. 34, отличающееся тем, что соль является такой, как определено в любом из пп. 7-14.

36. Композиция по любому из пп. 1-25 или набор по пункту 26 для применения в терапии.

37. Композиция, определенная в любом из пп. 1-25, или набор по п. 26 для применения в способе лечения психического или неврологического расстройства у пациента.

38. Композиция для применения по п. 37, отличающаяся тем, что психическое или неврологическое расстройство выбрано из группы, состоящей из (i) обсессивно-компульсивного расстройства, (ii) депрессивного расстройства, (iii) тревожного расстройства, (iv) злоупотребления психоактивными веществами и (v) волевого расстройства.

39. Способ лечения психического или неврологического расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, определенной в любом из пп. 1-25.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что психическое или неврологическое расстройство соответствует определению в п. 38.