

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291839** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.21

(22) Дата подачи заявки
2020.12.04

(51) Int. Cl. *A61K 31/135* (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВА, ОТКРЫВАЮЩЕГО КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ KV7, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

(31) **62/945,093; 62/948,010**

(32) **2019.12.06; 2019.12.13**

(33) **US**

(62) **202291771; 2020.12.04**

(71) Заявитель:
**КСЕНОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНК. (СА)**

(72) Изобретатель:
**Джонсон, м.л., Джеймс Филип, Битч
Грегори Н. (СА)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения боли у субъекта, такого как человек, включающим пероральное введение терапевтически эффективного количества N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамида (соединения А) нуждающемуся в этом субъекту. Настоящее изобретение также направлено на различные усовершенствованные способы терапии и введения соединения А.

202291839
A1

202291839

A1

ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВА, ОТКРЫВАЮЩЕГО КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ KV7, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

1. Предшествующий уровень техники

Боль является серьезной медицинской проблемой, от которой страдают почти 120 миллионов человек в Соединенных Штатах. Медикаментозная терапия является основой лечения острой и хронической боли во всех возрастных группах, включая новорожденных, младенцев и детей. Американское общество боли делит обезболивающие средства на три основные категории: (1) неопиоидные анальгетики (например, ацетаминофен) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (например, аспирин), (2) опиоидные анальгетики и (3) коанальгетики.

Было показано, что блокаторы натриевых каналов полезны при лечении боли, включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль (см., например, Wood, J.N., et al., J. Neurobiol. (2004), 61(1), 55-71). Доклинические данные демонстрируют, что блокаторы натриевых каналов могут подавлять активацию нейронов в периферических и центральных сенсорных нейронах, и именно благодаря этому механизму они считаются полезными для облегчения боли.

Многие люди, страдающие от боли, особенно те, кто страдает от хронической боли, не поддаются эффективному лечению. Последствия неэффективного лечения боли включают снижение подвижности, ограничение функций, плохой сон и общее низкое качество жизни. В данной области техники сохраняется потребность в новых и эффективных способах лечения боли, включая невропатическую боль и ноцицептивную боль, такую как воспалительная боль. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение этой потребности путем обеспечения композиций и способов, и применений для лечения боли, а также предлагает другие связанные с этим преимущества.

Цитирование любой ссылки в разделе «Предшествующий уровень техники» настоящей заявки не следует рассматривать как признание того, что такая ссылка является предшествующим уровнем техники для настоящей заявки.

2. Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении описаны определенные способы и применения низкомолекулярного соединения N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамида (обозначаемого здесь как «соединение А»).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения боли у нуждающегося в этом субъекта (предпочтительно млекопитающего,

такого как человек), включающему применение у субъекта терапевтически эффективного количества соединения А. В некоторых случаях боль, которую лечат путем применения соединения А, представляет собой ноцицептивную боль, невропатическую боль или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления боль, которую лечат путем применения соединения А, представляет собой ноцицептивную боль, такую как корешковая боль, соматическая боль, висцеральная боль, боль в мягких тканях, воспалительная боль, послеоперационная боль или их комбинация, особенно послеоперационная боль.

В дополнительном варианте осуществления способ лечения боли, включающий применение терапевтически эффективного количества соединения А, дополнительно включает усиление открытия калиевого канала Kv7 у субъекта (например, у человека).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу открытия или усиления открытия калиевого канала Kv7 у субъекта (предпочтительно млекопитающего, такого как человек), включающему применение эффективного количества соединения А у субъекта, при этом субъект страдает от боли, такой как различные типы боли, описанные в настоящей заявке, включая ноцицептивную боль, невропатическую боль или их комбинацию, в частности, воспалительную боль.

В некоторых аспектах калиевый канал Kv7 представляет собой один или несколько каналов из Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 или Kv7.5. В некоторых случаях открытие или усиленное открытие одного или нескольких калиевых каналов Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 или Kv7.5 является селективным по сравнению с Kv7.1. В других случаях способ включает открытие или усиленное открытие калиевого канала Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения боли у субъекта (предпочтительно млекопитающего, такого как человек), нуждающегося в этом, где соединение А вводят (предпочтительно перорально) субъекту. В некоторых случаях введение субъекту включает дозу от 2 до 200 мг соединения А на одно введение. В других случаях введение субъекту включает дозу 5-1000 мг в сутки. В других случаях введение субъекту включает дозу 0,05-20 мг/кг, например, 0,1-10 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления настоящих способов и применений соединение А перорально вводят субъекту (предпочтительно у млекопитающему, такого как человек) примерно от 30 минут до приема пищи до примерно 2 часов после приема пищи, например, соединение А можно перорально применять субъекту во время приема пищи или в течение 15 минут после приема пищи.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения боли у субъекта (предпочтительно, млекопитающего, такого как человек),

нуждающегося в этом, включающий введение (например, перорально) терапевтически эффективного количества соединения А субъекту в комбинации с одним или несколькими дополнительными анальгетиками, такими как опиоидный анальгетик.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ снижения дозы (например, поддерживающей дозы) опиоидного анальгетика, вводимого субъекту (предпочтительно млекопитающему, такому как человек), нуждающемуся в этом, включающий введение (например, перорально) терапевтически эффективного количества соединения А субъекту, например, где эффективное количество соединения А снижает дозу опиоидного анальгетика, необходимую для достижения облегчения боли у субъекта.

Соединение А представляет собой небольшую молекулу, исследуемую в настоящее время в лечении судорожных расстройств, и его применение в качестве модулятора калиевых каналов раскрыто в патентах США №№ 8 293 911 и 8 993 593, а также в заявках США с серийными номерами 16/409 684 и 16/410 851, раскрытие которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

Эти и другие аспекты настоящего изобретения станут очевидными при обращении к последующему подробному описанию. С этой целью в настоящей заявке даны различные ссылки, которые более подробно описывают определенную информацию и процедуры предшествующего уровня техники, и каждая из них включена в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

3. Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показаны результаты, полученные на мышинной модели висцеральной боли, индуцированной уксусной кислотой, показывающие приступы боли, (ось Y) при введении контрольного раствора, соединения А в дозе 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг (ось X) для испытания 1 (вверху слева), испытания 2 (вверху справа), комбинации испытаний 1 и 2 (внизу слева), и корреляцию ФК/ФД (внизу справа), где показана корреляция ФК/ФД между концентрациями соединения А в головном мозге и плазме и наблюдаемой эффективностью.

На фиг. 2 показаны результаты электронного теста фон Фрея на неповрежденных и поврежденных лапах в группах крыс в день 13, до лечения, показывающие силу, вызывающую отдергивание лапы (g), (ось Y) и будущее назначаемое лечение: контрольный раствор, соединение А в дозе 8 мг/кг, 16 мг/кг и 24 мг/кг, ретигабин в дозе 20 мг/кг и морфин в дозе 128 мг/кг перорально (ось X). Парный t-критерий Стьюдента (по сравнению с неповрежденной конечностью): NS = недостоверно; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

На фиг. 3 показаны результаты электронного теста фон Фрея на поврежденной лапе (оценка тактильной аллодинии в день 14 и день 18) у крыс, показывающие изменение (дельта от исходного уровня) силы, вызывающей отдергивание лапы (g), (ось Y) и введение контрольного раствора, соединения А в дозе 8 мг/кг, 16 мг/кг и 24 мг/кг, ретигабина в дозе 20 мг/кг и морфина в дозе 128 мг/кг перорально (ось X). Межгрупповое сравнение (против контрольного раствора (п/о)): NS = недостоверно; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

На фиг. 4 показаны результаты испытания с холодной пластиной на поврежденной лапе (оценка термической аллодинии в день 14 через 2 часа) у крыс, показывающие латентный период до первого отдергивания лапы (с), (ось Y) и введение контрольного раствора, соединения А в дозе 8 мг/кг, 16 мг/кг и 24 мг/кг, ретигабина в дозе 20 мг/кг и морфина в дозе 128 мг/кг перорально (ось X). Межгрупповое сравнение (против контрольного раствора (п/о.)): NS = недостоверно; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

На фиг. 5 показаны результаты испытания с холодной пластиной на поврежденной лапе (оценка термической аллодинии в день 14 через 2 часа) у крыс, показывающие количество реакций отдергивания, (ось Y) и введение контрольного раствора, соединения А в дозе 8 мг/кг, 16 мг/кг и 24 мг/кг, ретигабина в дозе 20 мг/кг и морфина в дозе 128 мг/кг перорально (ось X). Межгрупповое сравнение (против контрольного раствора (п/о.)): NS = недостоверно; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

На фиг. 6 показаны результаты испытания с холодной пластиной на поврежденной лапе (оценка термической аллодинии в день 14 через 2 часа) у крыс, показывающие общую продолжительность реакции отдергивания (с), (ось Y) и введение контрольного раствора, соединения А в дозе 8 мг/кг, 16 мг/кг и 24 мг/кг, ретигабина в дозе 20 мг/кг и морфина в дозе 128 мг/кг перорально (ось X). Межгрупповое сравнение (против контрольного раствора (п/о)): NS = недостоверно; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

На фиг. 7 показаны результаты испытания с холодной пластиной на поврежденной лапе (оценка термической аллодинии в день 18 через 2 часа) у крыс, показывающие латентный период до первого отдергивания лапы (с), (ось Y) и введение контрольного раствора, соединения А в дозе 8 мг/кг, 16 мг/кг и 24 мг/кг, ретигабина в дозе 20 мг/кг и морфина в дозе 128 мг/кг перорально (ось X). Межгрупповое сравнение (против контрольного раствора (п/о)): NS = недостоверно; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

На фиг. 8 показаны результаты испытания с холодной пластиной на поврежденной лапе (оценка термической аллодинии в день 18 через 2 часа) у крыс, показывающие количество реакций отдергивания (ось Y) и введение контрольного раствора, соединения

А в дозе 8 мг/кг, 16 мг/кг и 24 мг/кг, ретигабина в дозе 20 мг/кг и морфина в дозе 128 мг/кг перорально (ось X). Межгрупповое сравнение (против контрольного раствора (п/о)): NS = недостоверно; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

На фиг. 9 показаны результаты испытания с холодной пластиной на поврежденной лапе (оценка термической аллодинии в день 18 через 2 часа) у крыс, показывающие общую продолжительность реакции отдергивания (с), (ось Y) и введение контрольного раствора, соединения А в дозе 8 мг/кг, 16 мг/кг и 24 мг/кг, ретигабина в дозе 20 мг/кг и морфина в дозе 128 мг/кг перорально (ось X). Межгрупповое сравнение (против контрольного раствора (п/о)): NS = недостоверно; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

4. Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым и усовершенствованным способам и применениям соединения А, в частности, для лечения боли путем введения соединения А субъекту (предпочтительно, млекопитающего, такого как человек), нуждающемуся в этом, пероральным или другим способом.

В последующем описании некоторые конкретные детали изложены для того, чтобы обеспечить полное понимание различных вариантов осуществления. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что способы и применения, описанные в настоящей заявке, могут применяться на практике без этих деталей. В других случаях хорошо известные конструкции не показаны и не описаны подробно, чтобы избежать излишнего затруднения описаний вариантов осуществления. Если контекст не требует иного, во всем нижеследующем описании и формуле изобретения выражение «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», следует толковать в открытом, всеобъемлющем смысле, то есть как «включая, но не ограничиваясь». Кроме того, приведенные здесь заголовки предназначены только для удобства, а не для интерпретации объема или смыслового содержания заявленного изобретения.

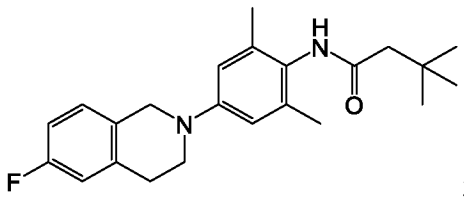
Ссылка в данном описании на «один вариант осуществления» или «вариант осуществления» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления. Таким образом, выражения «в одном варианте осуществления» или «в варианте осуществления» в различных местах данного описания не обязательно относятся к одному и тому же варианту осуществления. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или нескольких вариантах осуществления. Кроме того, как используется в этом описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если содержание явно не требует иного.

Следует также отметить, что термин «или» обычно используется в своем значении, включая «и/или», если содержание явно не требует иного.

4.1. Определения

Используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины и сокращения имеют указанное значение:

«Соединение А» относится к соединению, имеющему следующую формулу:



и имеющему химическое наименование N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид. Получение соединения А и его применение в качестве агента для открытия Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) раскрыто в патентах США №№ 8293 911 и 8 993 593, а также в заявках США с серийными номерами 16/409 684 и 16/410 851. Соединение А потенцирует и усиливает открытие потенциалзависимых калиевых каналов Kv7.2 и Kv7.3 (Kv7.2/Kv7.3), которые важны для контроля возбудимости нейронов. Соединение А используют в способах и применениях, описанных в настоящей заявке.

«Острая боль» в контексте настоящего изобретения означает боль, возникшую недавно. Острая боль обычно уменьшается в течение короткого времени (например, дней, часов или минут) после травмы тела и обычно исчезает, когда телесная травма заживает.

«Прорывная боль» в контексте настоящего изобретения означает временное усиление боли выше исходного уровня или фоновой боли, испытываемой пациентом. В этом контексте «фоновая боль» означает боль, которую испытывает пациент или о которой сообщает пациент, как среднюю интенсивность боли, испытываемой в течение 12 или более часов.

«Хроническая боль» в контексте настоящего изобретения означает боль, сохраняющуюся в течение по меньшей мере недели. Как правило, хроническая боль сохраняется от трех до шести месяцев или дольше.

Выражение «в комбинации», используемое в настоящей заявке в контексте применения соединения А, относится к одновременному или последовательному введению соединения А с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, такими как одно или несколько других видов обезболивающего лечения, схем или обезболивающих агентов. Например, применение соединения А в комбинации с другим терапевтическим средством означает, что соединение А можно вводить с другим

терапевтическим средством одновременно или последовательно в отдельных стандартных лекарственных формах (например, как часть режима многократного дозирования) или вместе в одной стандартной лекарственной форме. Если дополнительное терапевтическое средство и соединение А вводят последовательно, то это можно осуществлять в течение периода времени до 24 часов одно от другого, например, 0,25; 0,5; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 или 24 часов или менее одно от другого.

«Боль» в контексте настоящего изобретения относится ко всем категориям боли и включает, без ограничения указанными, невропатическую боль, воспалительную боль, ноцицептивную боль, идиопатическую боль, невралгическую боль, орофациальную боль, ожоговую боль, синдром жжения во рту, соматическую боль, висцеральную боль, миофасциальную боль, зубную боль, раковую боль, боль при химиотерапии, травматическую боль, хирургическую боль, послеоперационную боль, боль при родах, родовые схватки, рефлекторную симпатическую дистрофию, авульсию плечевого сплетения, нейрогенный мочевого пузыря, острую боль (например, скелетно-мышечную и послеоперационную боль), хроническую боль, персистирующую боль, периферически-опосредованную боль, центрально-опосредованную боль, хроническую головную боль, мигренозную головную боль, семейную гемиплегическую мигрень, состояния, связанные с головной болью, синусовую головную боль, головную боль напряжения, фантомную боль в конечностях, повреждение периферических нервов, боль после инсульта, таламические поражения, радикулопатию, боль при ВИЧ, постгерпетическую боль, несердечную боль в груди, синдром раздраженного кишечника и боль, связанную с расстройствами кишечника и диспепсией, и их комбинации.

«Терапевтически эффективное количество» в контексте настоящего изобретения относится к количеству соединения А, достаточному для лечения указанного заболевания, расстройства или состояния, или оказывающему необходимое указанное влияние на заболевание, расстройство или состояние, или один или несколько механизмов, лежащих в основе заболевания, расстройства или состояния субъекта. В некоторых вариантах осуществления, когда соединение А вводят для лечения боли, терапевтически эффективное количество относится к количеству соединения А, которое при введении субъекту лечит или ослабляет боль субъекту, или проявляет обнаруживаемый терапевтический эффект у субъекта, который приводит к уменьшению боли. Изменения боли, испытываемой пациентом, можно измерить с помощью шкалы оценки боли, и такие шкалы используются в повседневной клинической практике для измерения интенсивности боли. Обычно используемые шкалы измерения боли включают визуальную аналоговую шкалу (VAS), графическую оценочную шкалу (GRS), простую дескрипторную шкалу

(SDS), числовую оценочную шкалу (NRS) и шкалу оценки лиц (FRS). Все эти шкалы были задокументированы как достоверные меры интенсивности боли.

«Лечение» в контексте настоящего изобретения относится к терапевтическим применениям, связанным с применением соединения А, которые облегчают указанное заболевание, расстройство или состояние (например, боль) или один или несколько основных механизмов указанного заболевания, расстройства или состояния, включая замедление или остановку прогрессирования заболевания, расстройства или состояния, или одного или нескольких основных механизмов у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, когда соединение А вводят для лечения боли, лечение относится к терапевтическим применениям для замедления или прекращения усиления боли (т.е. для стабилизации уровня боли) и/или уменьшения или устранения боли. В некоторых вариантах осуществления лечение боли, включающее применение соединения А, сопровождается изменением клеточной активности одного или нескольких калиевых каналов Kv7 (например, Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 и/или Kv7.5, особенно Kv7.2 и/или Kv7.3, при необходимости по сравнению с Kv7.1) до нормального уровня, который наблюдался бы при отсутствии боли.

«На сытый желудок» относится к состоянию потребления пищи в течение периода времени примерно от 4 часов перед пероральным введением эффективного количества (например, в пределах терапевтически эффективного диапазона доз) соединения А до примерно 4 часов после введения соединения А. Пища может быть твердой, жидкой, или смесью твердой и жидкой пищи с достаточным объемом и содержанием жира, чтобы она не растворялась и не абсорбировалась быстро в желудке. В некоторых случаях пища представляет собой прием пищи, такой как завтрак, обед, ужин или, альтернативно, детское питание (например, смесь или грудное молоко). Терапевтически эффективное количество соединения А может быть введено субъекту перорально, например, приблизительно за 30 минут до приема пищи и примерно через 2 часа после приема пищи, наиболее предпочтительно, соединение А вводят перорально во время еды или в течение 15 минут после приема пищи.

«Натощак» относится к состоянию отсутствия приема пищи в течение периода времени по меньшей мере от 4 часов до перорального введения терапевтически эффективного количества соединения А до примерно 4 часов после введения соединения А.

4.2. Варианты осуществления

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения боли у нуждающегося в этом субъекта (предпочтительно, млекопитающего,

такого как человек), включающему введение (например, перорально) терапевтически эффективного количества соединения А субъекту. В некоторых случаях боль, которую лечат путем введения соединения А, представляет собой ноцицептивную боль, невропатическую боль или их комбинацию.

В некоторых случаях боль представляет собой ноцицептивную боль, такую как корешковая боль, соматическая боль, висцеральная боль, боль в мягких тканях, воспалительная боль или их комбинация, в частности, воспалительная боль, включая воспалительную боль, связанную с воспалительным заболеванием или состоянием, таким как отторжение трансплантата органа; реоксигенационное повреждение в результате трансплантации органов (см. Grupp et al., *J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999)), включая, без ограничения указанными, трансплантацию сердца, легкого, печени или почки; хронические воспалительные заболевания суставов, в том числе артрит, ревматоидный артрит, остеоартрит и костные заболевания, связанные с повышенной резорбцией кости; воспалительные заболевания кишечника, такие как илеит, язвенный колит, синдром Барретта и болезнь Крона; воспалительные заболевания легких, такие как астма и респираторный дистресс-синдром взрослых; воспалительные заболевания глаз, включая дистрофию роговицы, трахому, онхоцеркоз, увеит, симпатический офтальмит и эндофтальмит; хронические воспалительные заболевания десен, в том числе гингивит и пародонтит; туберкулез; проказа; воспалительные заболевания почек, в том числе уремические осложнения, гломерулонефрит и нефроз; воспалительные заболевания кожи, включая склеродермит, псориаз и экзему; воспалительные заболевания центральной нервной системы, включая хронические демиелинизирующие заболевания нервной системы, рассеянный склероз, нейродегенерацию, связанную со СПИДом, инфекционный менингит, энцефаломиелит, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз и вирусный или аутоиммунный энцефалит; аутоиммунные заболевания, включая сахарный диабет 1-го типа и 2-го типа; диабетические осложнения, включая, помимо прочего, глаукому, ретинопатию, нефропатию (такую, как микроальбуминурия и прогрессирующая диабетическая нефропатия), гангрену стоп, атеросклеротическое заболевание коронарных артерий, заболевание периферических артерий, язвы стопы, проблемы с суставами и кожные или слизистые осложнения (такие как инфекция, пятно на голени, кандидозная инфекция или диабетический липоидный некробиоз), иммунокомплексный васкулит и системную красную волчанку (СКВ); воспалительное заболевание сердца, такое как кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, гиперхолестеринемия и перикардит; а также различные другие заболевания, которые могут иметь значительные воспалительные компоненты, включая преэклампсию,

хроническую печеночную недостаточность, травмы головного и спинного мозга и рак. Настоящие способы и применения соединения А также можно использовать для лечения боли, связанной с воспалительным заболеванием, которое может, например, представлять собой системное воспаление организма, например, грамположительный или грамотрицательный шок, геморрагический или анафилактический шок, или шок, вызванный химиотерапией рака в ответ на провоспалительные цитокины, например, шок, связанный с провоспалительными цитокинами.

В некоторых вариантах осуществления боль представляет собой невропатическую боль, включая невропатическую боль, выбранную из боли, связанной с повреждением спинного мозга, инсультом спинного или головного мозга, рассеянным склерозом, раком, опоясывающим лишаем, постгерпетической невралгии, эритромелалгии (включая наследственную эритромелалгию), индуцированной химиотерапией невропатии, оксалиплатининдуцированной невропатии, невралгии тройничного нерва, фантомной боли, фантомной боли в конечностях, радикулопатии, комплексного регионарного болевого синдрома, каузалгии, рефлекторной симпатической дистрофии, боли в пояснице, травмы периферических нервов, герпесвирусной инфекции, сахарного диабета, диабетической невропатии, авульсии сплетения, невромы, ампутации конечностей, васкулита, хронического алкоголизма, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), уремии, дефицита витаминов, тазовой боли или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления невропатическая боль представляет собой хроническую невропатическую боль, такую как боль, возникающая в результате повреждения периферической или центральной нервной ткани. В некоторых вариантах осуществления невропатическая боль представляет собой невропатию, такую как одна из описанных в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления невропатическая боль выбрана из боли, связанной с повреждением спинного мозга, инсультом спинного или головного мозга, постгерпетической невралгией, эритромелалгией (включая наследственную эритромелалгию), невралгией тройничного нерва, радикулопатией, комплексным регионарным болевым синдромом, каузалгией, рефлекторной симпатической дистрофией, травмой периферических нервов, диабетической невропатией, авульсией сплетения, невромой, васкулитом или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления невропатическая боль выбрана из боли, связанной с опоясывающим лишаем, рассеянным склерозом, раком, нейропатией, вызванной химиотерапией, оксалиплатининдуцированной нейропатией, герпесвирусной инфекцией, сахарным диабетом, инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита

человека (ВИЧ), гипотиреозом, уреимией или их комбинацией, особенно боли, связанной с рассеянным склерозом или раком. В некоторых вариантах осуществления невропатическая боль выбрана из боли, связанной с опоясывающим лишаем или герпесвирусной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления невропатическая боль выбрана из боли, связанной с раком, невропатии, индуцированной химиотерапией, или оксалиплатининдуцированной невропатии.

В некоторых вариантах осуществления невропатическая боль выбрана из боли, связанной с фантомной болью, фантомной болью в конечности, болью в пояснице, ампутацией конечности, хроническим алкоголизмом, дефицитом витаминов, тазовой болью или их комбинацией, в частности, фантомной болью, фантомной болью конечностей или болью, связанной с ампутацией конечности.

В некоторых случаях боль, которую лечат введением субъекту (предпочтительно млекопитающему, такому как человек) терапевтически эффективного количества соединения А, представляет собой острую боль. В некоторых вариантах осуществления боль представляет собой хроническую боль. Такое введение может быть, например, пероральным, сублингвальным, буккальным, наружным, ушным, вагинальным, ректальным, кожным, местным или трансдермальным применением; путем внутривенной, внутримышечной, интратекальной или подкожной инъекции; или путем имплантации.

В некоторых случаях боль, которую лечат путем применения субъекту (предпочтительно млекопитающему, такому как человек) терапевтически эффективного количества соединения А, является легкой, умеренной или сильной болью. В некоторых вариантах осуществления боль представляет собой умеренную или сильную боль, или боль от умеренной до сильной. Такое введение может быть, например, пероральным, сублингвальным, буккальным, наружным, ушным, вагинальным, ректальным, кожным, местным или трансдермальным применением; путем внутривенной, внутримышечной, интратекальной или подкожной инъекции; или путем имплантации.

В некоторых случаях боль, которую лечат введением (например, перорально) терапевтически эффективного количества соединения А субъекту (например, человеку), связана с патологическим состоянием или другим состоянием, таким как раковая боль, ревматическая боль, артритическая боль, боль в костях, боль при родах, боль при инфаркте миокарда, панкреатическая боль, боль при коликах, послеоперационная боль, головная боль, мышечная боль, боль, связанная с заболеванием пародонта (включая гингивит и пародонтит), или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления боль имеет опухолевое происхождение. В других вариантах осуществления боль имеет неопухолевое происхождение. В некоторых вариантах осуществления боль связана с

мигренью, включая мигрень без ауры («обычную мигрень»), мигрень с аурой («классическую мигрень»), мигрень без головной боли, базилярную мигрень, семейную гемиплегическую мигрень, мигренозный инфаркт, мигрень с длительной аурой, или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления боль, которую лечат путем введения (например, перорально) терапевтически эффективного количества соединения А субъекту (например, человеку), представляет собой прорывную боль.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения боли путем применения терапевтически эффективного количества соединения А включает усиление открытия калиевого канала Kv7 у субъекта (предпочтительно млекопитающего, такого как человек).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу или применению, включающему открытие или усиление открытия калиевого канала Kv7, такого как калиевый канал Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 и/или Kv7.5, в частности, калиевого канала Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения эффективного количества соединения А. В некоторых из таких вариантов осуществления субъект страдает от боли, например, от типов боли, описанных в настоящей заявке, включая невропатическую боль или ноцицептивную боль, такую как воспалительная боль.

В некоторых случаях способ или применение, описанные в настоящей заявке, включают избирательное открытие или усиление открытия калиевого канала Kv7, такого как один или несколько каналов Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 или Kv7.5, по сравнению с Kv7.1. В некоторых вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.2 по сравнению с Kv7.1. В других вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.3 по сравнению с Kv7.1. В еще одних вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.4, по сравнению с Kv7.1. В еще одних вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.5, по сравнению с Kv7.1. В некоторых вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.2 и Kv7.3, по сравнению с Kv7.1. В некоторых вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.2 и Kv7.3 по сравнению с другими калиевыми каналами Kv7. В некоторых вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.2 и Kv7.3 по сравнению с Kv7.4 и Kv7.5.

В качестве альтернативы пероральному введению, в некоторых случаях в способах и применениях, описанных в настоящей заявке, могут использоваться другие пути введения соединения А, такие как парентеральное введение. Пути парентерального

введения включают подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, интрасиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутripеченочную, внутриочаговую и интракраниальную инъекции или инфузии, или имплантацию. Например, соединение А можно вводить путем инъекции, такой как внутривенная, внутримышечная, интратекальная или подкожная инъекция. В некоторых вариантах осуществления обсуждаемые выше дозы соединения А предназначены для перорального введения и могут быть преобразованы в дозы, подходящие для парентерального введения, включая введение путем инъекции, путем уменьшения пероральной дозы, например, приблизительно наполовину.

Другие способы введения, подходящие для применения соединения А в соответствии со способами и применениями, описанными в настоящей заявке, включают сублингвальное и буккальное (например, с помощью пленки или другой композиции, которая растворяется во рту под языком или на внутренней стороне щеки), глазное (например, глазные капли), ушное (например, ушные капли), пероральную или назальную ингаляцию (например, путем инсуффляции или распыления), кожное или местное (например, с помощью кремов или лосьонов), или трансдермальное (например, с помощью кожных пластырей). Помимо перорального введения, для соединения А можно использовать другие пути энтерального введения, включая вагинальный и ректальный (например, с помощью мази, суппозитория, клизмы).

Описанные в настоящей заявке способы и применения, включающие введение соединения А для лечения боли, могут также включать введение соединения А в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, такими как один или несколько других методов, схем или агентов для лечения боли. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения боли у субъекта (например, человеку), нуждающемуся в этом, включающий введение (например, перорально) субъекту терапевтически эффективного количества соединения А в комбинации с одним или несколькими дополнительными обезболивающими средствами.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных обезболивающих средств включают опиоидные анальгетики, такие как опиоидные агонисты, смешанные агонисты-антагонисты или частичные агонисты, включая, без ограничения указанными, альфентанил, аллилпродин, альфапродин, анилэридин, бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, клонитазен, кодеин, дезоморфин, декстроморамид, дезоцин, диампромид, диаморфон, дигидрокодеин, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетил бутират, дипипанон,

эптазоцин, этогептазин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазен, фентанил, героин, гидрокодон, гидроморфин, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, леворфанол, левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфин, мирорфин, нарцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, налорфин, налбуфин, норморфин, норпипанон, опиум, оксикодон, оксиморфон, папаверетум, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, фенотеридин, пиминодин, пиритрамид, профептазин, промедол, проперидин, пропоксифен, суфентанил, тилидин и трамадол, включая смеси любых из вышеперечисленных и фармацевтически приемлемые соли любых из вышеперечисленных. В конкретных вариантах осуществления дополнительное обезболивающее средство включает опиоидный агонист, такой как бупренорфин, кодеин, гидрокодон, гидроморфон, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, тилидин и трамадол, включая смеси любого из вышеуказанных и фармацевтически приемлемые соли любых из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления дополнительное обезболивающее средство представляет собой оксикодон или его фармацевтически приемлемую соль, такую как оксикодон HCl.

В других вариантах осуществления одно или несколько дополнительных обезболивающих средств включают неопиоидные препараты, такие как аспирин; ацетаминофен; нестероидные противовоспалительные средства («НПВС»), например, ибупрофен, кетопрофен, напроксен и т.д.; антагонисты рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), например, морфинан, такой как декстрометорфан или декстрорфан, или кетамин; ингибиторы циклооксигеназы-2 («ингибиторы ЦОГ-II»), такие как целекоксиб, рофекоксиб и эторикоксиб; и/или антагонисты глицинового рецептора.

В некоторых вариантах осуществления применение соединения А в комбинации с одним или несколькими дополнительными обезболивающими средствами позволяет снизить дозу дополнительного обезболивающего средства без снижения уровня обезболивания или обеспечиваемой обезболивающей эффективности. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения боли у субъекта (например, человека), нуждающегося в этом, включающий введение (например, перорально) терапевтически эффективного количества соединения А субъекту в комбинации с количеством одного или нескольких дополнительных анальгетиков, при этом количество дополнительного анальгетика меньше, чем количество дополнительного анальгетика, которое необходимо для достижения того же или подобного уровня обезболивания или анальгетической эффективности при отсутствии введения соединения А. В некоторых из таких вариантов осуществления один или несколько дополнительных анальгетиков представляют собой опиоидные анальгетики, такие как бупренорфин,

кодеин, гидрокодон, гидроморфон, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, тилидин и трамадол, включая смеси любых из вышеуказанных и фармацевтически приемлемые соли любых из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления дополнительный анальгетик представляет собой оксикодон или его фармацевтически приемлемую соль, такую как оксикодон HCl.

В связанных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ снижения дозы (например, поддерживающей дозы) опиоидного анальгетика, вводимого субъекту (предпочтительно, путем введения соединения А), нуждающемуся в этом, включающий введение (например, перорально) терапевтически эффективного количества соединения А субъекту, например, при этом эффективное количество соединения А компенсирует снижение дозы опиоидного анальгетика, так что уровень обезболивания или анальгетической эффективности, ощущаемый субъектом, сохраняется. В некоторых из таких вариантов осуществления опиоидный анальгетик выбран из бупренорфина, кодеина, гидрокодона, гидроморфона, метадона, морфина, оксикодона, оксиморфона, тилидина и трамадола, включая смеси любых из вышеуказанных и фармацевтически приемлемые соли любых из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления опиоидный анальгетик представляет собой оксикодон или его фармацевтически приемлемую соль, такую как оксикодон HCl.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ снижения дозы (например, поддерживающей дозы) опиоидного анальгетика, вводимого субъекту (предпочтительно, путем введения соединения А), нуждающемуся в этом, включающий введение (например, перорально) терапевтически эффективного количества соединения А субъекту, например, где эффективное количество соединения А снижает дозу опиоидного анальгетика, необходимую для облегчения боли у субъекта. В некоторых из таких вариантов осуществления опиоидный анальгетик выбран из бупренорфина, кодеина, гидрокодона, гидроморфона, метадона, морфина, оксикодона, оксиморфона, тилидина и трамадола, включая смеси любых из вышеперечисленных и фармацевтически приемлемые соли любых из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления опиоидный анальгетик представляет собой оксикодон или его фармацевтически приемлемую соль, такую как оксикодон HCl.

В одном варианте осуществления способы и применения, описанные в настоящей заявке, такие как способ или применение для лечения боли у субъекта (предпочтительно млекопитающему, такому как человек), нуждающемуся в этом, обеспечивают путем введения (например, перорально) терапевтически эффективного количества соединения А, такого как примерно от 0,05 мг/кг до 20 мг/кг, в том числе примерно от 0,05 мг/кг до 10

мг/кг, примерно от 0,1 мг/кг до 20 мг/кг, примерно от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг, примерно от 0,05 мг/кг до 5 мг/кг, примерно от 0,1 мг/кг до 5 мг/кг, примерно от 0,05 мг/кг до 2 мг /кг или примерно от 0,1 мг/кг до 2 мг/кг. Более конкретные типичные количества включают 0,05 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 1,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,3 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,6 мг/кг, 1,7 мг/кг, 1,8 мг/кг, 1,9 мг/кг, 2 мг/кг, 5 мг/кг, 8 мг/кг, 10 мг/кг, 12 мг/кг, 15 мг/кг, 18 мг/кг или 20 мг/кг или любой диапазон количеств, созданный с использованием двух из вышеупомянутых количеств в качестве конечных точек. В некоторых аспектах способ или применение включает введение (например, перорально) 0,1-1 мг/кг соединения А. В некоторых аспектах способ включает введение (например, перорально) 0,2-0,5 мг/кг соединения А. В некоторых аспектах способ или применение включает введение (например, перорально) 0,05-20 мг/кг соединения А. В некоторых аспектах способ включает введение (например, перорально) 1-10 мг/кг соединения А.

В некоторых случаях в настоящем изобретении предложен способ лечения боли у субъекта (предпочтительно млекопитающему, такому как человек), нуждающемуся в этом, включающий введение (например, перорально) терапевтически эффективного количества соединения А субъекту, где боль представляет собой ноцицептивную боль, такую как описано в настоящей заявке, включая воспалительную боль, и где соединение А вводят субъекту в дозе 0,05-5 мг/кг, например, 0,1-5 мг/кг, 0,05-2 мг/кг или 0,1-2 мг/кг, в том числе примерно 0,05 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,15 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,24 мг/кг, 0,25 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,35 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,75 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,81 мг/кг, 0,85 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,8 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг или 5 мг/кг или любой диапазон количеств, созданный с использованием двух из вышеупомянутых количеств в качестве конечных точек.

В некоторых случаях настоящее изобретение обеспечивает способ лечения боли у субъекта (например, человеку), нуждающемуся в этом, включающий введение (например, перорально) терапевтически эффективного количества соединения А субъекту, при этом боль является невропатической болью, такой как описано в настоящей заявке, и где соединение А вводят субъекту в дозе 0,5-10 мг/кг, такой как 0,5-8 мг/кг, 1-10 мг/кг или 1-8 мг/кг, в том числе примерно 0,5 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 2,6 мг/кг, 2,8 мг/кг, 3 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5 мг/кг, 5,2 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, или 10 мг/кг, или любой диапазон количеств, созданный с использованием двух из вышеупомянутых количеств в качестве конечных точек.

В некоторых вариантах осуществления способы и применения, описанные в настоящей заявке, такие как способ или применение для лечения боли у субъекта

(например, человеку), нуждающемуся в этом, обеспечивают путем введения (например, перорально) терапевтически эффективного количества соединения А, такого как от 2 до 200 мг соединения А в одной или нескольких единицах дозирования. Например, способ может включать введение (например, перорально) в виде одной или нескольких единиц дозы примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 13 мг, примерно 14 мг, примерно 15 мг, примерно 16 мг, примерно 17 мг, примерно 18 мг, примерно 19 мг, примерно 20 мг, примерно 21 мг, примерно 22 мг, примерно 23 мг, примерно 24 мг, примерно 25 мг, примерно 26 мг, примерно 27 мг, примерно 29 мг, примерно 30 мг, примерно 31 мг, примерно 32 мг, примерно 33 мг, примерно 34 мг, примерно 35 мг, примерно 36 мг, примерно 37 мг, примерно 38 мг, примерно 39 мг, примерно 40 мг, примерно 41 мг, примерно 42 мг, примерно 43 мг, примерно 44 мг, примерно 45 мг, примерно 46 мг, примерно 47 мг, примерно 48 мг, примерно 49 мг, примерно 50 мг, примерно 51 мг, примерно 52 мг, примерно 53 мг, примерно 54 мг, примерно 55 мг, примерно 56 мг, примерно 57 мг, примерно 58 мг, примерно 59 мг, примерно 60 мг, примерно 61 мг, примерно 62 мг, примерно 63 мг, примерно 64 мг, примерно 65 мг, примерно 66 мг, примерно 67 мг, примерно 68 мг, примерно 69 мг, примерно 70 мг, примерно 71 мг, примерно 72 мг, примерно 73 мг, примерно 74 мг, примерно 75 мг, примерно 76 мг, примерно 77 мг, примерно 78 мг, примерно 79 мг, примерно 80 мг, примерно 81 мг, примерно 82 мг, примерно 83 мг, примерно 84 мг, примерно 85 мг, примерно 86 мг, примерно 87 мг, примерно 88 мг, примерно 89 мг, примерно 90 мг, примерно 91 мг, примерно 92 мг, примерно 93 мг, примерно 94 мг, примерно 95 мг, примерно 96 мг, примерно 97 мг, примерно 98 мг, примерно 99 мг, примерно 100 мг, примерно 101 мг, примерно 102 мг, примерно 103 мг, примерно 104 мг, примерно 105 мг, примерно 106 мг, примерно 107 мг, примерно 108 мг, примерно 109 мг, примерно 110 мг, примерно 111 мг, примерно 112 мг, примерно 113 мг, примерно 114 мг, примерно 115 мг, примерно 116 мг, примерно 117 мг, примерно 118 мг, примерно 119 мг, примерно 120 мг, примерно 121 мг, примерно 122 мг, примерно 123 мг, примерно 124 мг, примерно 125 мг, примерно 126 мг, примерно 127 мг, примерно 129 мг, примерно 130 мг, примерно 131 мг, примерно 132 мг, примерно 133 мг, примерно 134 мг, примерно 135 мг, примерно 136 мг, примерно 137 мг, примерно 138 мг, примерно 139 мг, примерно 140 мг, примерно 141 мг, примерно 142 мг, примерно 143 мг, примерно 144 мг, примерно 145 мг, примерно 146 мг, примерно 147 мг, примерно 148 мг, примерно 149 мг, примерно 150 мг, примерно 151 мг, примерно 152 мг, примерно 153 мг, примерно 154 мг, примерно 155 мг, примерно 156 мг, примерно 157 мг, примерно 158 мг, примерно 159 мг,

примерно 160 мг, примерно 161 мг, примерно 162 мг, примерно 163 мг, примерно 164 мг, примерно 165 мг, примерно 166 мг, примерно 167 мг, примерно 168 мг, примерно 169 мг, примерно 170 мг, примерно 171 мг, примерно 172 мг, примерно 173 мг, примерно 174 мг, примерно 175 мг, примерно 176 мг, примерно 177 мг, примерно 178 мг, примерно 179 мг, примерно 180 мг, примерно 181 мг, примерно 182 мг, примерно 183 мг, примерно 184 мг, примерно 185 мг, примерно 186 мг, примерно 187 мг, примерно 188 мг, примерно 189 мг, примерно 190 мг, примерно 191 мг, примерно 192 мг, примерно 193 мг, примерно 194 мг, примерно 195 мг, примерно 196 мг, примерно 197 мг, примерно 198 мг, примерно 199 мг или примерно 200 мг, или введение (например, перорально) любого диапазона количеств, созданных с использованием двух из вышеупомянутых количеств в качестве конечных точек. В некоторых аспектах способ или применение включает пероральное введение субъекту (например, человеку) от 5 до 50 мг соединения А в виде одной или нескольких единиц дозы. В некоторых аспектах способ или применение включает пероральное введение субъекту (например, человеку) 10, 20 или 25 мг соединения А в виде одной или нескольких единиц дозы. В некоторых аспектах способ или применение включает пероральное введение субъекту (например, человеку) 20 мг соединения А в виде одной или нескольких единиц дозы.

В некоторых аспектах способы и применения, описанные в настоящей заявке, такие как способ или применение для лечения боли у субъекта (например, человеку), нуждающемуся в этом, обеспечивают путем введения (например, перорально) по меньшей мере 20 мг соединения А, такого как по меньшей мере 25, 30, 35, 50, 75 или 100 мг соединения А. В некоторых вариантах осуществления способы и применения, описанные в настоящей заявке, такие как способ или применение для лечения боли у нуждающегося в этом субъекта, обеспечивают путем введения (например, перорально) по меньшей мере 50 мг соединения А в сутки, например, по меньшей мере 60, 75, 85, 100, 125, 150, 175 или 200 мг соединения А в сутки субъекту (например, человеку).

В некоторых вариантах осуществления способы и применения, описанные в настоящей заявке, такие как способ или применение для лечения боли у субъекта (например, человека), нуждающегося в этом, обеспечивают путем введения (например, перорально) терапевтически эффективного количества соединения А в сутки, например, от 5 до 1000 мг соединения А в сутки, например, от 5 до 500 мг или от 5 до 250 мг соединения А в сутки. Например, способ или применение может включать введение (например, перорально) примерно 5 мг, примерно 10 мг, примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг, примерно 60 мг, примерно 65 мг, примерно 70 мг,

примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 85 мг, примерно 90 мг, примерно 95 мг, примерно 100 мг, примерно 105 мг, примерно 110 мг, примерно 115 мг, примерно 120 мг, примерно 125 мг, примерно 130 мг, примерно 135 мг, примерно 140 мг, примерно 145 мг, примерно 150 мг, примерно 155 мг, примерно 160 мг, примерно 165 мг, примерно 170 мг, примерно 175 мг, примерно 180 мг, примерно 185 мг, примерно 190 мг, примерно 195 мг, примерно 200 мг, примерно 205 мг, примерно 210 мг, примерно 215 мг, примерно 220 мг, примерно 225 мг, примерно 230 мг, примерно 235 мг, примерно 240 мг, примерно 245 мг, примерно 250 мг, примерно 255 мг, примерно 260 мг, примерно 265 мг, примерно 270 мг, примерно 275 мг, примерно 280 мг, примерно 285 мг, примерно 290 мг, примерно 295 мг, примерно 300 мг, примерно 305 мг, примерно 310 мг, примерно 315 мг, примерно 320 мг, примерно 325 мг, примерно 330 мг, примерно 335 мг, примерно 340 мг, примерно 345 мг, примерно 350 мг, примерно 355 мг, примерно 360 мг, примерно 365 мг, примерно 370 мг, примерно 375 мг, примерно 380 мг, примерно 385 мг, примерно 390 мг, примерно 395 мг, примерно 400 мг, примерно 405 мг, примерно 410 мг, примерно 415 мг, примерно 420 мг, примерно 425 мг, примерно 430 мг, примерно 435 мг, примерно 440 мг, примерно 445 мг, примерно 450 мг, примерно 455 мг, примерно 460 мг, примерно 465 мг, примерно 470 мг, примерно 475 мг, примерно 480 мг, примерно 485 мг, примерно 490 мг, примерно 495 мг, примерно 500 мг или примерно 1000 мг соединения А в сутки, или введение (например, перорально) в сутки диапазона количеств, созданного с использованием двух из вышеупомянутых количеств в качестве конечных точек. В некоторых аспектах способ или применение включает пероральное введение от 10 до 200 мг соединения А в сутки, например, от 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 мг до 75, 100, 125, 150, 175 или 200 мг соединения А в сутки, включая от 20 до 150 мг в сутки субъекту (например, человеку). В некоторых аспектах пероральное введение включает 50, 75, 100 или 125 мг соединения А в сутки, например, 100 мг в сутки субъекту (например, человеку).

В некоторых случаях указанные выше суточные дозы соединения А вводят (например, перорально) в виде нескольких доз в сутки, например, в виде двух, трех, четырех или пяти доз в сутки. Например, суточную дозу 100 мг можно вводить пятью дозами по 20 мг, четырьмя дозами по 25 мг, тремя дозами по 33,3 мг или двумя дозами по 50 мг в течение суток.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанные суточные дозы соединения А вводят (например, перорально) в виде однократной дозы. Например, примерно от 5, 10, 15, 20, 25 или 30 мг до 50, 65, 75, 100, 125 или 150 мг соединения А в сутки можно вводить перорально в виде разовой дозы, включая 10-25 мг, 10-30 мг и 10-40 мг в сутки в виде разовой дозы, например, 10-25 мг в сутки в виде разовой дозы. Соответственно,

любая из доз соединения А, обсуждаемых в предыдущих параграфах, может быть включена в однократную лекарственную форму или в многократные стандартные лекарственные формы, такие как двух-, трех- или четырехкратные стандартные лекарственные формы.

В некоторых вариантах осуществления способы и применения, описанные в настоящей заявке, при использовании раскрытой здесь суточной дозы обеспечивают достижение равновесного состояния соединения А в течение 6-9 дней, например, примерно 1 недели.

В некоторых вариантах осуществления способы и применения, описанные в настоящей заявке для лечения боли путем введения (например, перорально) соединения А, включают введение в соответствии с 12-часовым (т.е. два раза в сутки), 24-часовым (т.е. один раз в сутки), 48-часовым (т.е. один раз в два дня), 72-часовым, 96-часовым, 5-дневным, 6-дневным, 1-недельным или 2-недельным режимом дозирования, в частности, 12-часовым, 24-часовым или 48-часовым режимом дозирования. Такие схемы могут включать введение любой из вышеописанных доз или суточных доз. Например, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения боли у субъекта (например, человека), нуждающегося в этом, включающие введение (например, перорально) терапевтически эффективного количества соединения А субъекту в соответствии с 12-часовым, 24-часовым, 48-часовым, 72-часовым, 96-часовым, 5-дневным, 6-дневным, 1-недельным или 2-недельным интервалом, в частности 12-часовым, 24-часовым или 48-часовым интервалом, при этом количество соединения А соответствует любой из вышеописанных доз или суточных доз. В некоторых таких вариантах осуществления соединение А перорально вводят субъекту-человеку на сытый желудок, например, приблизительно от 30 минут до приема пищи до спустя примерно 2 часа после пищи, в том числе во время приема пищи или в течение 15 минут после приема пищи.

В дополнительных вариантах осуществления обсуждаемые выше способы или применения для лечения боли путем введения терапевтически эффективного количества соединения А включают пероральное введение соединения А субъекту-человеку на сытый желудок, например, приблизительно от 30 минут до приема пищи до примерно спустя 2 часа после приема пищи, в том числе во время еды или в течение 15 минут после еды. В некоторых вариантах осуществления пероральное применение соединения А субъекту-человеку на сытый желудок значительно повышает биодоступность и экспозицию соединения А по сравнению с пероральным введением соединения А субъекту натощак. В некоторых вариантах осуществления пероральное введение соединения А субъекту-человеку на сытый желудок увеличивает один или несколько фармакокинетических

параметров соединения А (например, $C_{\text{макс}}$, $AUC_{\text{бескон}}$, $T_{\text{макс}}$, $t_{1/2LZ}$ и т.д.) по сравнению с тем, когда такое же количество соединения А перорально вводят субъекту натошак.

В некоторых вариантах осуществления способы и применения, описанные в настоящей заявке, обеспечивают соединение А в форме фармацевтически приемлемой композиции для перорального введения, которая содержит соединение А и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или наполнителей. Количество соединения А, включенного в эти композиции, может соответствовать одному или нескольким количествам, описанным в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления композиции представляют собой стандартную дозу.

Примеры фармацевтически приемлемых пероральных композиций, содержащих соединение А, включают твердые композиции (такие как таблетки, капсулы, пастилки, драже, гранулы, порошки, капсулы-имплантаты, составные частицы и пленки), жидкие композиции (такие как водные растворы, эликсиры, настойки, взвеси, суспензии и дисперсии) и аэрозольные композиции (такие как аэрозоли и спреи). В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая композиция соединения А для перорального введения включает педиатрическую суспензию или гранулы. Все указанные выше количества соединения А могут быть включены в такие композиции, например, капсулу, содержащую 5, 10, 15, 10, 25, 30 или 35 мг соединения А.

Примеры композиций, подходящих для парентерального введения соединения А, включают стерильные растворы, суспензии или дисперсии для инъекций, включая водные или масляные препараты, предпочтительно водные. В некоторых вариантах осуществления соединение А вводят в соответствии со способом или применением, описанными в настоящей заявке, в стерильном водном составе для инъекций, который включает приемлемый для парентерального введения разбавитель или растворитель, такой как вода, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, забуференные водные растворы, и водные растворы, содержащие смешивающийся спирт, такой как 1,3-бутандиол. Дополнительные подходящие наполнители для парентеральных композиций соединения А включают моно- или диглицериды; жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные; натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, включая их полиоксиэтилированные варианты; разбавители или диспергаторы из длинноцепочечных спиртов, такие как алкилцеллюлозы, включая карбоксиметилцеллюлозу; и поверхностно-активные вещества, такие как Tween, Span и другие эмульгаторы или усилители биодоступности.

В другом варианте осуществления предусмотрены наборы для перорального

введения соединения А для лечения боли. Такие наборы содержат множество пероральных стандартных лекарственных форм соединения А в комбинации с инструкциями по пероральному введению соединения А.

Дополнительные варианты осуществления и примеры настоящего изобретения описаны в настоящей заявке. Эти варианты осуществления и примеры являются иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие объем заявленного изобретения.

5. Примеры

Были проведены исследования для определения действия соединения А на моделях боли у грызунов (например, на мышинной модели висцеральной боли, индуцированной уксусной кислотой, и модели с перевязкой спинномозгового нерва у крыс/невропатической боли по Чангу). Дополнительные исследования проводят для определения эффекта, если таковой имеется, соединения А на принятых моделях боли.

5.1. Пример 1. Мышиная модель висцеральной боли, индуцированной уксусной кислотой

Цель. Тест с уксусной кислотой проводили для оценки потенциальной эффективности соединения А на модели воспалительной боли с корчами, вызванными уксусной кислотой (AAW). Тест АAW выполняли, как описано ранее (Yeping Bi et al., “Visceral hyperalgesia induced by forebrain-specific suppression of native Kv7/KCNQ/M-current in mice.” *Mol. Pain* 2011, 7:84; Gabriela F. Pavao-de-Souza et al., “Acetic acid- and phenyl-p-benzoquinone-induced overt pain-like behavior depends on spinal activation of MAP kinases, PI3K and microglia in mice.” *Pharmacol. Biochem. Behav.* 101 (2012) 320–328; Kazufumi Hirano et al., “Kv7.2–7.5 voltage-gated potassium channel (KCNQ2–5) opener, retigabine, reduces capsaicin-induced visceral pain in mice.” *Neurosci. Lett.* 413 (2007) 159–162; Mosad A. Ghareeb et al., “HPLC-ESI-MS/MS Profiling of Polyphenolics of a Leaf Extract from *Alpinia zerumbet* (Zingiberaceae) and Its Anti-Inflammatory, Anti-Nociceptive, and Antipyretic Activities In Vivo.” *Molecules* 23 (2018) 3238; и Yaroslav A. Andreev et al., “Analgesic Activity of Acid-Sensing Ion Channel 3 (ASIC3) Inhibitors: Sea Anemones Peptides Ugr9-1 and APETx2 versus Low Molecular Weight Compounds.” *Mar. Drugs* 16 (2018), 500).

Схема исследования. Вкратце, уксусную кислоту инъецировали интраперитонеально в концентрации 0,4% мышам CD1 в возрасте 6-7 недель. После инъекции уксусной кислоты животных помещали в камеру и регистрировали на видео их последующие корчи. Корчи определяют как сокращение мышц живота, сопровождающееся удлинением тела и разгибанием задних конечностей или поворотом туловища. Корчи подсчитывали через 5-15 минут после инъекции уксусной кислоты.

Выбор дозы уксусной кислоты: На основании реакции на концентрацию (0,2-0,8%) уксусной кислоты у мышей CD1 была выбрана концентрация EC75 (0,4%) для получения оптимальной реакции корчей. Диклофенак использовали в качестве положительного контроля на модели с уксусной кислотой.

Результаты. Первое исследование (фиг.1, испытание 1) показывает дозозависимое снижение числа приступов боли, наблюдаемое в экспериментальных группах (контрольный раствор, соединение А в дозе 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг). Второе исследование (фиг. 1, испытание 2) показывает снижение количества приступов боли при дозе 10 мг/кг соединения А. Показана корреляция ФК/ФД между концентрациями соединения А в головном мозге и плазме и наблюдаемой эффективностью (фиг. 1, корреляция ФК/ФД). EC50 (эффективная концентрация, дающая 50% снижение приступов боли) составляла 0,25 мкМ и 0,4 мкМ в плазме и головном мозге, соответственно.

5.2. Пример 2. Крысиная модель невропатической боли, индуцированной перевязкой спинномозгового нерва

Цель. Эффективность соединения А оценивали с использованием модели невропатической боли с перевязкой спинномозговых нервов крысы (SNL)/модели Чанга. Модель SNL у крыс была разработана, как описано ранее (Chung JM, Kim HK, Chung K. “Segmental spinal nerve ligation model of neuropathic pain.” *Methods Mol. Med.* 99 (2004) 35–45).

Таблица 1. Материалы для модели SNL

Вещество	Внешний вид	Состав	Путь введения	Ptt ^a	Выражение дозы	Объем введения
(Контрольный раствор)	-	0,5% (м/о) КМЦ-Na соль и 0,1% (о/о) Tween 80 в дистиллированной воде	п/о	Раз в сутки со дня 14 по день 18 (за 120 минут до первого теста в дни 14 и 18)	мг/кг вводимого вещества	5 мл/кг массы тела
Соединение А	Белый порошок	Диспергирован в 0,5% (м/о) карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ)-Na соли и 0,1% (о/о) Tween 80 в дистиллированной воде	п/о	Раз в сутки со дня 14 по день 18 (за 120 минут до первого теста в дни 14 и 18)	мг/кг вводимого вещества	5 мл/кг массы тела
Ретигабин (Selleckchem)	Белый порошок	Диспергирован в 0,5% (м/м) метилцеллюлозы и 0,2% (о/о) Tween 80 в	п/о	Раз в сутки со дня 14 по день 18 (за 120 минут до первого	мг/кг вводимого вещества	5 мл/кг массы тела

		дистиллированной воде		теста в дни 14 и 18)		
Морфина гидрохлорид (Caesar Loretz GmbH)	Белый порошок	Растворен в дистиллированной воде	п/о	За 60 минут перед первым тестом в дни 14 и 18 (в дистиллированной воде, раз в сутки со дня 15 по день 17)	мг/кг соли	5 мл/кг массы тела

^a Время предварительной обработки.

Схема исследования: Вкратце, в день 0 тест фон Фрея и тест с холодной пластиной использовали для базовых измерений тактильной и холодовой аллодинии, соответственно. После исходных измерений крыс (самцов Спрег-Доули с массой тела 171-209 г) анестезировали и выполняли разрез на уровне L4-S2, чтобы обнажить левый нерв L5. Вокруг нерва L5 туго завязывали лигатуру (Chung et al.; R. Dost et al., “The anti-hyperalgesic activity of Retigabine is mediated by KCNQ potassium channel activation.” Naunyn-Schmiedeberg’s Arch. Pharmacol. 369 (2004) 382-390; Gordon Blackburn-Munro et al., “The anticonvulsant retigabine attenuates nociceptive behaviors in rat models of persistent and neuropathic pain.” Eur. J. Pharmacol. 460 (2003) 109-116; и Wu YJ et al., “Discovery of (S,E)-3-(2-fluorophenyl)-N-(1-(3-(pyridin-3-yloxy)phenyl)ethyl)-acrylamide as a potent and efficacious KCNQ2 (Kv7.2) opener for the treatment of neuropathic pain.” Bioorg Med. Chem. Lett. 23 (2013) 6188-91). Затем рану зашивали, и крысам давали возможность восстановиться. В день 13 после операции измеряли исходные уровни тактильной и холодовой аллодинии для подтверждения невропатической боли. Животных распределяли по экспериментальным группам на основании послеоперационной исходной оценки. В таблице 2 и на фиг. 2 показаны результаты теста фон Фрея на тактильную аллодинию у крыс в день 13 перед применением контрольного раствора, соединения А, ретигабина или морфина.

Таблица 2. Предварительный тест в день 13. Электронный тест фон Фрея

Лечение	Сила, вызывающая отдергивание лапы (g)		
	Неповрежденная лапа	Поврежденная лапа	
		Среднее ± SEM	Среднее ± SEM
Контрольный (перорально) раствор	91,2 ± 3,7	22,7 ± 1,5	-75% ***
Соединение А (8 мг/кг перорально)	87,7 ± 6,4	23,0 ± 1,0	-74% ***
Соединение А (16 мг/кг перорально)	85,8 ± 5,7	21,8 ± 1,0	-75% ***
Соединение А (24 мг/кг)	83,8 ± 4,4	22,1 ± 1,7	-74% ***

перорально)			
Ретигабин (20 мг/кг перорально)	82,8 ± 4,3	22,7 ± 1,7	-73% ***
Морфин (128 мг/кг перорально)	90,1 ± 2,4	22,6 ± 1,6	-75% ***

Парный критерий Стьюдента: NS = недостоверно; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$

SEM - стандартная погрешность средней величины

Дозирование. Для тестирования эффективности соединения А вводили перорально один раз в сутки в течение 5 последовательных дней с 14-го по 18-й день. Животных снова оценивали на тактильную и тепловую аллодинию на 14-й и 18-й день через два часа после введения соединения А. В качестве положительного контроля использовали морфин. В таблице 3 показана масса тела крыс на протяжении всего периода испытания.

Таблица 3. Масса тела

Лечение один раз в сутки со дня 14 по день 18*	Масса тела (г) (среднее значение ± SEM)						
	День 0	День 13	День 14	День 15	День 16	День 17	День 18
Контрольный раствор (перорально)	194,4 ± 2,0	309,4 ± 4,1	314,5 ± 3,7	327,1 ± 3,8	335,2 ± 4,2	345,6 ± 4,5	351,6 ± 4,7
Соединение А (8 мг/кг перорально)	194,6 ± 2,4	307,4 ± 6,6	311,5 ± 6,7	327,8 ± 7,8	338,2 ± 7,6	347,0 ± 8,2	354,0 ± 8,0
Соединение А (16 мг/кг перорально)	190,6 ± 2,5	296,8 ± 4,0	300,2 ± 5,1	314,9 ± 5,3	320,2 ± 5,2	330,1 ± 6,7	334,9 ± 6,4
Соединение А (24 мг/кг перорально)	192,2 ± 1,8	296,8 ± 4,5	301,4 ± 5,1	319,8 ± 5,7	328,3 ± 5,5	334,2 ± 6,4	339,1 ± 5,5
Ретигабин (20 мг/кг перорально)	190,6 ± 3,3	297,8 ± 5,0	300,8 ± 4,8	312,6 ± 5,1	321,1 ± 5,2	330,6 ± 5,3	336,8 ± 5,7
Морфин (128 мг/кг перорально)	188,4 ± 2,0	293,9 ± 4,7	295,9 ± 4,6	312,8 ± 5,5	302,0 ± 5,4	298,9 ± 5,4	306,7 ± 5,2

^a Лечение один раз на 14-й день и на 18-й день для группы, получавшей морфин.

5.2.1. Оценка тактильной аллодинии с помощью электронного теста фон Фрея

Крыс помещали под перевернутую коробку из акрилового пластика на решетчатом полу. Затем кончик электронного зонда фон Фрея прикладывали с возрастающей силой к оперированной задней лапе, и автоматически регистрировали силу, необходимую для индукции отдергивания лапы. Процедуру проводили 3 раза и рассчитывали среднюю силу для отдергивания лапы. Испытание было двойным слепым для экспериментатора в отношении лечения.

Результаты. Таблицы 4-5 и фиг. 3 показывают результаты оценки тактильной аллодинии фон Фрея на 14-й и 18-й день. По сравнению с морфином ни соединение А, ни ретигабин не оказывали значительного влияния на конечную точку тактильной аллодинии. Это не удивительно для механизма Kv7.2 (см. Blackburn-Munro and Jensen, Eur J Pharmacol, 460(2-3): 109-116 (2003)).

Таблица 4. Оценка тактильной аллодинии в день 14: электронный тест фон Фрея на пораженной лапе

Лечение один раз в сутки со дня 14 по день 18 ^a	Сила, индуцирующая отдергивание лапы (g)					
	Базовый уровень на день 14	День 14, спустя 2 часа	День 14, спустя 2 часа: Дельта от базовой линии			
	Среднее ± SEM	Среднее ± SEM	Среднее ± SEM	По сравнению с контрольным раствором (п/о)		
				с	d	Δ
Контрольный раствор (перорально)	22,9 ± 1,2	23,2 ± 1,7	+0,3 ± 1,4			
Соединение А (8 мг/кг перорально)	21,5 ± 1,6	28,5 ± 3,4	+7,0 ± 2,5	NS	-	+6,7
Соединение А (16 мг/кг перорально)	19,9 ± 1,9	25,2 ± 1,9	+5,4 ± 2,1		-	+5,1
Соединение А (24 мг/кг перорально)	22,4 ± 1,4	29,9 ± 2,9	+7,5 ± 3,1		-	+7,2
Ретигабин (20 мг/кг перорально)	22,5 ± 1,6	26,5 ± 2,5	+4,0 ± 2,2		-	+4,0
Морфин (128 мг/кг перорально) ^b	23,0 ± 1,8	50,6 ± 5,0	+27,7 ± 5,6	***		+27,4

Межгрупповое сравнение: NS = недостоверно; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

^a Лечение один раз на 14-й день и на 18-й день для группы, получавшей морфин.

^b Тест спустя 1 час после введения.

^c Для групп, получавших испытуемые вещества: однофакторный дисперсионный анализ с группой в качестве фактора.

^d Критерий Даннета, когда однофакторный дисперсионный анализ является значимым.

SEM - стандартная погрешность средней величины

Таблица 5. Оценка тактильной аллодинии в день 18: электронный тест фон Фрея на пораженной лапе

Лечение один раз в сутки со дня 14 по день 18 ^a	Сила, индуцирующая отдергивание лапы (g)					
	Базовый уровень на день 14	День 18, спустя 2 часа	День 18, спустя 2 часа: Дельта от базовой линии			
	Среднее ± SEM	Среднее ± SEM	Среднее ± SEM	По сравнению с контрольным раствором (п/о)		
				с	d	Δ
Контрольный раствор (перорально)	22,9 ± 1,2	25,7 ± 1,8	+2,8 ± 2,1			
Соединение А (8 мг/кг перорально)	21,5 ± 1,6	32,1 ± 3,6	+10,6 ± 3,5	NS	-	+7,8
Соединение А (16 мг/кг перорально)	19,9 ± 1,9	25,2 ± 2,0	+5,4 ± 2,1		-	+2,6
Соединение А (24 мг/кг перорально)	22,4 ± 1,4	33,8 ± 3,6	+11,5 ± 3,0		-	+8,7

мг/кг перорально)						
Ретигабин (20 мг/кг п/о)	22,5 ± 1,6	31,8 ± 2,2	+9,2 ± 2,1		-	+6,4
Морфин (128 мг/кг перорально) ^b	23,0 ± 1,8	50,0 ± 4,5	+27,1 ± 4,6	***		+24,3

Межгрупповое сравнение: NS = недостоверно; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

^a Лечение один раз на 14-й день и на 18-й день для группы, получавшей морфин.

^b Испытание через 1 ч после введения.

^c Для групп, получавших испытуемые вещества: однофакторный дисперсионный анализ с группой в качестве фактора.

^d Критерий Даннета, когда однофакторный дисперсионный анализ является значимым.

SEM - стандартная погрешность средней величины

5.2.2. Оценка термической аллодинии с помощью теста с холодной пластиной

Устройство с холодной пластиной, поддерживаемой при температуре $4 \pm 1^\circ\text{C}$, было окружено корпусом из акрилового стекла. Крыс помещали на пластину на период 5 минут. Латентность до отдергивания 1-й лапы, общее количество отдергиваний лапы и общую продолжительность реакции отдергивания регистрировали для задней лапы, подвергшейся хирургическому вмешательству.

Результаты. Таблицы 6-7 и фиг. 4-9 показывают результаты оценки термической аллодинии фон Фрея на 14-й и 18-й день. На фиг. 7-9 показано, что соединение А как в дозе 16 мг/кг, так и в дозе 24 мг/кг превосходит морфин (128 мг/кг) в конечной точке термической аллодинии.

Таблица 6. Оценка термической аллодинии в день 14: Тест на холодной пластине на пораженной лапе

Лечение один раз в сутки со дня 14 по день 18 ^a	Латентность до первого отдергивания лапы (с)		Число отдергиваний					Общая продолжительность ответа с отдергиванием (с)			
	День 14, спустя 2 часа										
	Среднее ± SEM	По сравнению с контрольным раствором (п/о)			Среднее ± SEM	По сравнению с контрольным раствором (п/о)			Среднее ± SEM	По сравнению с контрольным раствором (п/о)	
С		d	Δ%	с		d	Δ%	с		d	Δ%
Контрольный раствор (перорально)	130,0 ± 25,5			10,1 ± 3,1				2,2 ± 1,0			

Соединение А (8 мг/кг перорально)	226,8 ± 29,4	***	*	+74	2,1 ± 0,8	**	**	-79	3,4 ± 3,4	NS	-	+55
Соединение А (16 мг/кг перорально)	214,9 ± 29,2		NS	+65	3,0 ± 1,7		*	-70	0,8 ± 0,7		-	-64
Соединение А (24 мг/кг перорально)	280,0 ± 20,0		***	+115	0,9 ± 0,9		**	-91	0,0 ± 0,0		-	-100
Ретигабин (20 мг/кг перорально)	272,7 ± 20,1		***	+110	1,5 ± 1,3		**	-85	0,3 ± 0,3		-	-86
Морфин (128 мг/кг перорально) ^b	201,3 ± 35,8	NS		+55	7,9 ± 2,8	NS		-22	4,9 ± 2,4	NS		+123

Межгрупповое сравнение: NS = недостоверно; * = p < 0,05; ** = p < 0,01; *** = p < 0,001.

^a Лечение один раз на 14-й день и на 18-й день для группы, получавшей морфин.

^b Испытание через 1 час после введения.

^c Для групп, получавших испытуемые вещества: однофакторный дисперсионный анализ с группой в качестве фактора. Для группы сравнения: непарный критерий Стьюдента.

^d Критерий Даннета, когда однофакторный дисперсионный анализ является значимым.

SEM - стандартная погрешность средней величины

Таблица 7. Оценка термической аллодинии в день 18: тест на холодной пластине на пораженной лапе

Лечение один раз в сутки со дня 14 по день 18 ^a	Среднее ± SEM	Латентность до первого отдергивания лапы (с)			Число отдергиваний			Общая продолжительность ответов с отдергиванием (с)				
		По сравнению с контрольным раствором (п/о)			Среднее ± SEM	По сравнению с контрольным раствором (п/о)			Среднее ± SEM	По сравнению с контрольным раствором (п/о)		
		С	d	Δ%		с	d	Δ%		с	d	Δ%
Контрольный раствор (перорально)	94,2 ± 25,6				10,9 ± 3,5				10,8 ± 4,3			
Соединение А (8 мг/кг перорально)	180,4 ± 26,5	***	NS	+92	7,7 ± 2,8	**	NS	-29	1,3 ± 0,9	NS	-	-88
Соединение А (16 мг/кг перорально)	257,0 ± 23,5		***	+173	1,3 ± 2,8		**	-88	0,0 ± 0,0		-	-100
Соединение	263,8		***	+180	0,6 ±		**	-94	0,0 ±		-	-100

А (24 мг/кг перорально)	± 24,3				0,5				0,0			
Ретигабин (20 мг/кг перорально)	209,3 ± 36,1		*	+122	3,4 ± 1,3		NS	-69	27,3 ± 23,5		-	+153
Морфин (128 мг/кг перорально) ^b	235,8 ± 33,2	**		+150	4,6 ± 2,8	NS		-58	3,8 ± 2,7	NS		-65

Межгрупповое сравнение: NS = недостоверно; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

^a Обработка один раз на 14-й день и на 18-й день для группы, получавшей морфин.

^b Испытание через 1 час после введения.

^c Для групп, леченных испытуемыми веществами: однофакторный дисперсионный анализ с группой в качестве фактора. Для группы сравнения: непарный критерий Стьюдента.

^d Критерий Даннета, когда однофакторный дисперсионный анализ является значимым.

SEM - стандартная погрешность средней величины

5.3. Пример 3. Перекрестное исследование с фармакокинетическим анализом

Фармакокинетика (ФК), безопасность и переносимость однократных доз соединения А у здоровых мужчин-правшей были исследованы в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с транскраниальной магнитной стимуляцией (ТМС).

Цель исследования заключалась в оценке безопасности, переносимости и фармакокинетики однократных доз соединения А у здоровых субъектов мужского пола.

Двадцать здоровых мужчин-правшей были включены в исследование и рандомизированы слепым способом для получения либо одной пероральной дозы 20 мг соединения А, либо плацебо (соотношение рандомизации 1:1) в день 1, затем их переводили для получения однократной дозы другого лечения в день 7.

Субъектов подвергали скринингу в течение 27 дней до включения в исследование в день 1. В течение периода 1 субъекты были помещены в исследовательское отделение и получали дозу в день 1 и выписывались в день 2. Что касается периода 2, то после вымывания в течение 6 дней те же субъекты были снова госпитализированы в исследовательское отделение, им вводили дозу на день 7 и выписывали на день 8. Все субъекты возвращались в клиническое отделение для амбулаторного визита на день 14, и были опрошены по телефону на день 37.

Субъекты получали дозу на сытый желудок, но время дозирования по отношению к

приему пищи было изменено в ходе исследования и варьировало между приемом пищи с высоким содержанием жира или стандартной пищей за 2 часа или 30 минут до приема препарата, и приемом пищи с высоким содержанием жира или стандартным приемом пищи через 1 или 2,5 часа после приема препарата.

Фармакокинетические параметры включали максимальную концентрацию в плазме ($C_{\text{макс}}$), время достижения максимальной концентрации в плазме ($T_{\text{макс}}$), конечный период полувыведения ($t_{1/2}$), константу скорости выведения (λ_z), площадь под кривой от 0 до 24 часов (AUC_{0-24h}), площадь под кривой от нуля до последней измеряемой концентрации ($AUC_{0-кон}$), площадь под кривой от нуля до бесконечности ($AUC_{0-бескон}$), процент AUC, полученный в результате экстраполяции от нуля до бесконечности ($\%AUC_{\text{extrap}}$), кажущийся общий клиренс организма после перорального введения (CL/F), CL/F , нормализованный по массе тела, среднее время удерживания от нулевого момента времени до последней измеряемой концентрации ($MRT_{\text{кон}}$), среднее время удерживания, экстраполированное до бесконечности ($MRT_{\text{бескон}}$), кажущийся объем распределения в терминальной фазе (V_z/F) и V_z/F , нормализованный по массе тела.

5.3.1. Фармакокинетический анализ

Фармакокинетические параметры для этого исследования суммировали двумя способами. Во-первых, по возможности рассчитывали ФК-параметры с использованием образцов ФК, собранных в течение каждого 24-часового периода отбора проб для периода 1 и периода 2 по отдельности. Во-вторых, ФК-параметры определяли с использованием образцов после 24-часового периода отбора проб (т.е. со дня 7/8 и/или дня 14). Для субъектов, получавших соединение А в первый период, образцы ФК, взятые до лечения плацебо, обеспечивали дополнительные временные точки ФК через >24 часа. Для субъектов, которые получали соединение А во втором периоде, не было момента времени >24 часов ФК до тех пор, пока не был добавлен образец ФК на день 14. Таким образом, субъекты, рандомизированные для получения соединения А во втором периоде, которые были включены в исследование до введения дополнительного ФК образца на день 14, не имели фармакокинетических данных по истечении 24 часов. Полный набор данных профиля фармакокинетики включает 16 субъектов, у которых ФК образцы были взяты спустя >24 часов после введения дозы. Для обсуждения параметров ФК ниже обычно использовался полный набор данных профиля ФК, поскольку он позволял более точно оценивать параметры ФК.

Первоначально субъекты получали дозу через 2 часа после приема пищи с высоким содержанием жира, а обед с относительно высоким содержанием жира давали через 1 час после приема дозы. После слепого обзора профилей фармакокинетики у первых 8

субъектов содержание жира в обеде было снижено в попытке сократить время до T_{\max} . Кроме того, время приема пищи по отношению к дозе было изменено с 2 часов до 30 минут до приема дозы, а затем было уменьшено содержание жира в завтраке. Время и тип приема пищи для каждого субъекта указаны в таблице 8. В целом, не было четкой разницы в C_{\max} или T_{\max} , несмотря на изменения в составе пищи и времени приема в зависимости от дозы. Таким образом, данные фармакокинетики представлены без классификации по содержанию пищи или относительному времени приема пищи.

Таблица 8. Тип и время приема пищи в зависимости от приема дозы

Субъекты	Пища до приема дозы		Пища после приема дозы	
	Тип	Время	Тип	Время
901, 908, 910, 907	Высокое содержание жира ^a	За 2 часа до приема дозы	Высокое содержание жира	Спустя 1 час после приема дозы
912, 919, 914, 918	Высокое содержание жира	За 2 часа до приема дозы	Стандартная	Спустя 1 час после приема дозы
927, 925, 928, 924	Высокое содержание жира	За 0,5 часа до приема дозы	Стандартная	Спустя 2,5 после приема дозы
930, 934, 933, 937, 938, 941, 940, 942	Стандартная	За 0,5 часа до приема дозы	Стандартная	Спустя 2,5 после приема дозы

^a За исключением субъекта 910, который позавтракал перед приемом дозы.

5.3.1.1. Концентрации в плазме

Регистрировали концентрации в плазме с течением времени для получения полного фармакокинетического профиля. Через 2 часа, 4 часа и 6 часов средние концентрации в плазме \pm стандартное отклонение (SD) составляли $15,9 \pm 21,4$ нг/мл, $30,2 \pm 21,1$ нг/мл и $42,1 \pm 19,1$ нг/мл, соответственно.

Не было никакой разницы в средних C_{\max} или T_{\max} между периодами (таблица 9). Общее время достижения пиковых концентраций в плазме находилось в диапазоне от 1,9 до 12 часов со средним временем 7,8 часов.

Субъекты, получавшие плацебо в период 2, имели низкие, но поддающиеся измерению уровни соединения А в начале периода лечения плацебо со средним значением C_{\max} 5,84 нг/мл (диапазон 3,34-9,61 нг/мл).

Таблица 9. Фармакокинетические параметры по периодам, в целом и для полного ФК-профиля

Параметр	Статистика	20 мг соединения А			
		Период 1 (N=10)	Период 2 (N=10)	Всего (N=20)	Полный ФК профиль (N=16)
C _{макс} (нг/мл)	Среднее ± SD	60,2 ± 17,3	58,3 ± 9,94	59,2 ± 13,8	60,1 ± 14,9
	Диапазон	29,9 - 77,1	46,2 - 79,4	29,9 - 79,4	29,9 - 79,4
T _{макс} (ч)	Медиана	6,94	7,83	7,83	6,83
	Диапазон	1,92 - 12	1,92 - 8,15	1,92 - 12	1,92 - 12
AUC ₀₋₂₄ (нг*ч/мл)	Среднее ± SD	693 ± 184	681 ± 142	687 ± 160	692 ± 151
	Диапазон	383 - 951	358 - 869	358 - 951	383 - 951
C _{кон} (нг/мл)	Среднее ± SD	16,4 ± 5,61	16,4 ± 3,87	16,4 ± 4,69	4,52 ± 1,82
	Диапазон	10,1 - 27,8	7,1 - 21,3	7,1 - 27,8	1,33 - 7,67
T _{кон} (ч)	Среднее ± SD	23,8 ± 0,375	23,8 ± 0,213	23,8 ± 0,299	235 ± 81,5
	Диапазон	23,1 - 24,3	23,5 - 24,1	23,1 - 24,3	142 - 360
T _{1/2} (ч)	Среднее ± SD	11,4 ± 2,6	10,6 ± 2,9	11,1 ± 2,6	127 ± 84,6
	Диапазон	8,46 - 14,9	8,01 - 14,3	8,01 - 14,9	48,2 - 306

AUC - площадь под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость «концентрация/время»

5.3.1.2. Другие фармакокинетические параметры для полного фармакокинетического профиля.

Сводка других параметров фармакокинетики представлена в таблице 10. Среднее значение AUC_{кон} составило 2370 нг*ч/мл, включая ФК образцы из последующих посещений, когда они были доступны. AUC_{бескон} из того же набора данных составила 3155 нг*ч/мл, а медиана (диапазон) экстраполированной площади составила 19,9% (диапазон 10,6–40,5%). Этот относительно высокий уровень экстраполированной площади у некоторых субъектов предполагает, что параметры, рассчитанные на основе λz (такие как период полувыведения, среднее время удержания вплоть до бесконечности (MRT_{бескон}), клиренс и объем распределения), следует анализировать с осторожностью, поскольку их расчеты могут иметь более высокую присущую дисперсию.

Средний нормализованный объем распределения (Vz/F) 16,3 л/кг был значительно выше общего объема крови для средней массы тела 72,3 кг, указывая на то, что лекарство распределяется из плазмы в окружающие ткани.

Клиренс, нормализованный по массе тела (CL/F), составил 97,5 мл/ч/кг (эквивалентно приблизительно 1,6 мл/мин/кг). Это значение представляет собой клиренс из плазмы, а не из крови; однако, даже с поправкой на гематокрит, он значительно ниже общего печеночного кровотока, составляющего 17 мл/мин/кг (Carlisle et al., Gut 1992,

33:92-97), что предполагает низкую экстракцию лекарственного средства.

Таблица 10. Фармакокинетические параметры (полный набор фармакокинетических данных)

Параметр	20 мг соединения А, полный набор данных ФК профиля (N=16)	
	Среднее \pm SD	Диапазон
AUC _{кон} (нг*ч/мл)	2370 \pm 680	1583 – 4400
AUC _{бескон} (нг*ч/мл)	3155 \pm 1341	1923 – 7393
Vz/F нормализованное (л/кг)	16,3 \pm 9,06	6,4 – 33,8
t _{1/2} (ч)	127 \pm 84,6	48,2 – 306
MRT _{кон} (ч)	77,4 \pm 23,7	48,2 – 122
MRT _{бескон} (ч)	102 \pm 84,8	33 – 304
CL/F нормализованное (мл/ч/кг)	97,5 \pm 25,7	40,3 – 136

5.3.2. Выводы о фармакокинетике

Соединение А медленно абсорбировалось после пероральной дозы 20 мг, при этом средние пиковые концентрации в плазме наблюдались примерно через 8 часов после введения. После абсорбции оно распределялось из плазмы в окружающие ткани и медленно выводилось из системного кровотока со скоростью значительно ниже печеночного кровотока, что указывает на минимальную печеночную экстракцию (метаболизм). Оно показало средний период полувыведения 127 часов (диапазон 48,2–306 часов) и среднее время удерживания 102 часа (диапазон 33–304 часов), что может быть заниженной оценкой, поскольку у ряда субъектов значения %AUC_{экстраполир} превышали 20% и достигали 40%.

Вымывание между периодами было недостаточно длительным, чтобы позволить уровням соединения А упасть ниже предела количественного определения у субъектов, получавших плацебо в период 2 (в среднем 3,1 нг/мл, диапазон 1,3-6,8 нг/мл).

Все патенты США, публикации патентных заявок США, патентные заявки США, иностранные патенты, иностранные патентные заявки и непатентные публикации, упомянутые в данном описании, включая предварительную заявку США № 62/945,093, поданную 6 декабря 2019, и 62/948,010, поданную 13 декабря 2019, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

Хотя вышеприведенные композиции, способы и применения были описаны достаточно подробно для облегчения понимания, будет очевидно, что определенные изменения и модификации могут быть реализованы на практике в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Соответственно, описанные варианты осуществления следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничительные, и заявленное изобретение не должно ограничиваться приведенными здесь деталями, а может быть изменено в пределах объема и эквивалентов прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения боли у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения А;

где соединение А представляет собой N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид.

2. Способ лечения боли у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения А в комбинации с опиоидным анальгетиком;

где соединение А представляет собой N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид.

3. Способ снижения дозы опиоидного анальгетика, вводимого нуждающемуся в этом человеку, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения А человеку, при этом эффективное количество соединения А снижает дозу опиоидного анальгетика, необходимую для достижения обезболивания у человека;

где соединение А представляет собой N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид.

4. Способ по п. 2 или п. 3, где опиоидный анальгетик выбран из бупренорфина, кодеина, гидрокодона, гидроморфона, метадона, морфина, оксикодона, оксиморфона, тилидина и трамадола, включая смеси любых из вышеперечисленных и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленных.

5. Способ по любому из пп. 1-4, включающий усиление открытия калиевого канала Kv7 у человека.

6. Способ усиления открытия калиевого канала Kv7 у человека, включающий введение человеку эффективного количества соединения А;

где соединение А представляет собой N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид; и

где человек страдает от боли.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где боль представляет собой ноцицептивную боль, невропатическую боль или их комбинацию.

8. Способ по п. 7, где боль представляет собой ноцицептивную боль.

9. Способ по п. 8, где ноцицептивная боль представляет собой корешковую боль, соматическую боль, висцеральную боль, боль в мягких тканях, воспалительную боль или их комбинацию.

10. Способ по п. 9, где ноцицептивная боль представляет собой воспалительную

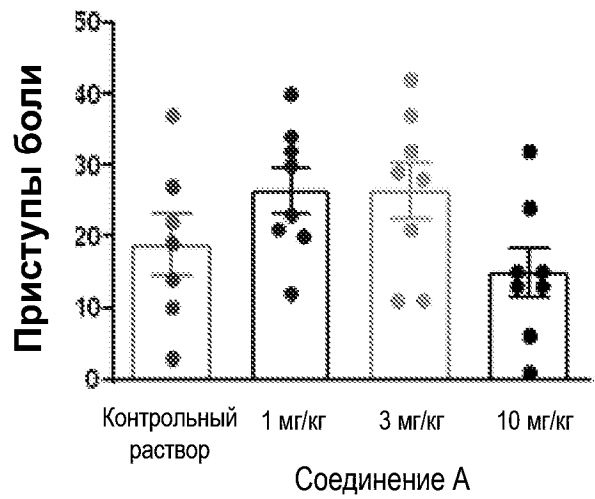
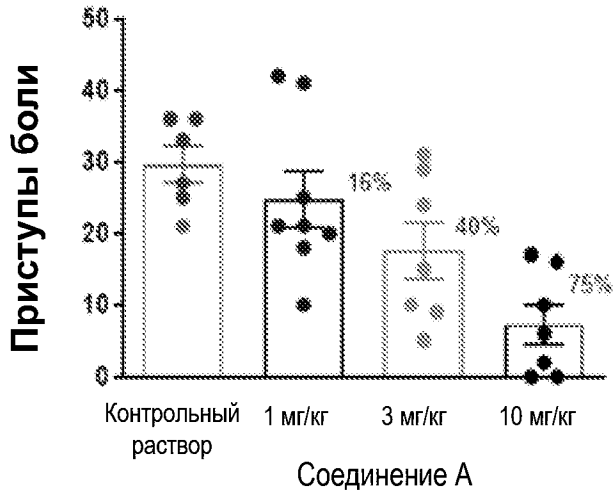
боль.

11. Способ по п. 9, где ноцицептивная боль представляет собой висцеральную боль.
12. Способ по п. 7, где боль представляет собой невропатическую боль.
13. Способ по любому из пп. 1-12, где боль представляет собой острую боль.
14. Способ по любому из пп. 1-12, где боль представляет собой хроническую боль.
15. Способ по любому из пп. 1-12, где боль представляет собой умеренную или сильную боль.
16. Способ по любому из пп. 1-6, где боль имеет опухолевое происхождение.
17. Способ по любому из пп. 1-6, где боль имеет неопухоловое происхождение.
18. Способ по любому из пп. 1-6, где боль представляет собой прорывную боль.
19. Способ по любому из пп. 1-6, где боль связана с мигренью.
20. Способ по любому из пп. 1-19, где соединение А вводят человеку перорально.
21. Способ по любому из пп. 1-20, где соединение А вводят человеку в дозе от 2 до 200 мг.
22. Способ по п. 21, где соединение А вводят человеку в дозе 10, 20 или 25 мг.
23. Способ по п. 21, где соединение А вводят человеку в дозе 20 мг.
24. Способ по любому из пп. 1-23, где соединение А вводят человеку в дозе 0,05-20 мг/кг.
25. Способ по п. 24, где соединение А вводят человеку перорально в дозе 0,05-5 мг/кг.
26. Способ по любому из пп. 1-25, где соединение А перорально вводят человеку примерно от 30 минут до приема пищи до примерно 2 часов после приема пищи.
27. Способ по п. 26, где соединение А перорально вводят человеку во время приема пищи или в течение 15 минут после приема пищи.

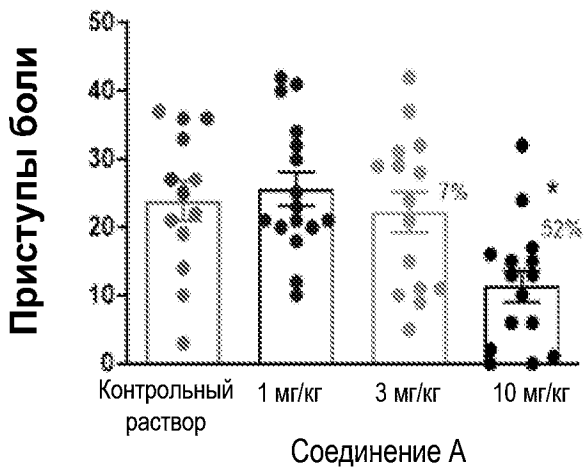
**Мышиная модель висцеральной боли,
индуцированной уксусной кислотой**

Испытание 1

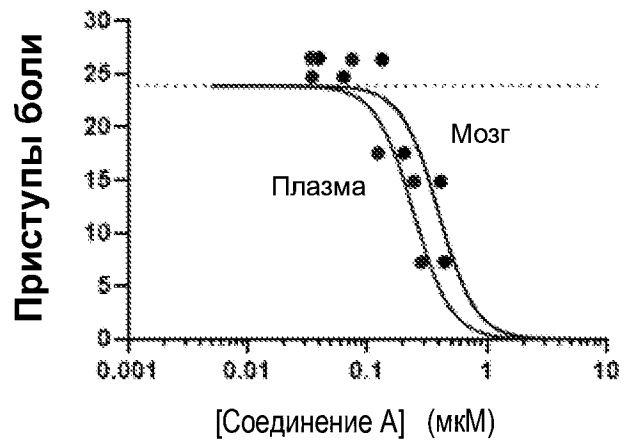
Испытание 2



Испытание 1 + Испытание 2



Корреляция ФК/ФД

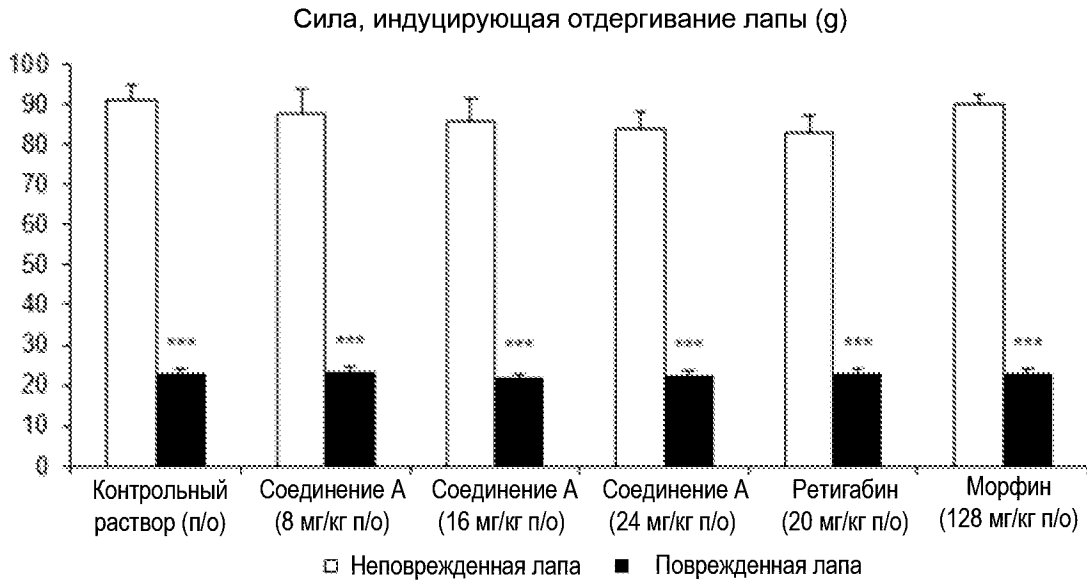


EC50(plasma) = 0.25 мкМ

EC50(brain) = 0.4 мкМ

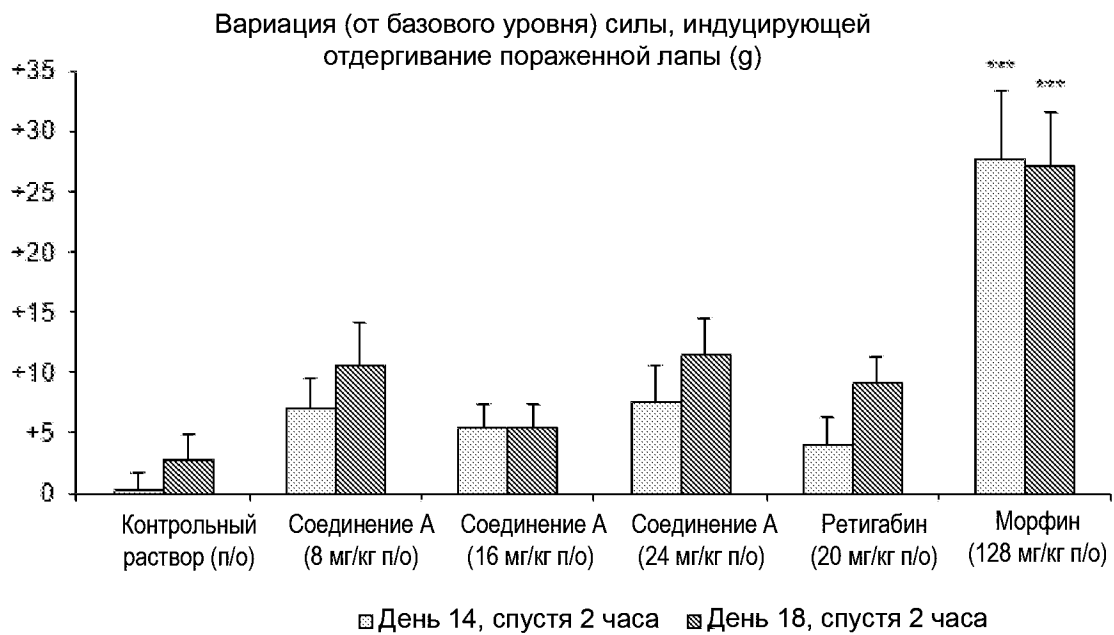
Фиг. 1

Тактильная аллодиния – до лечения



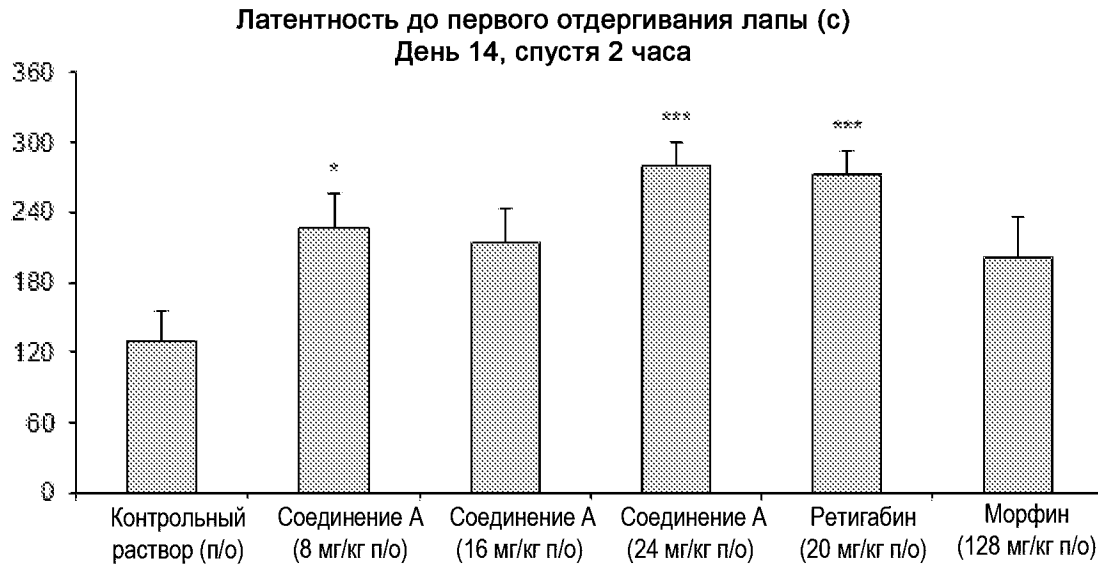
Фиг. 2

Тактильная аллодиния



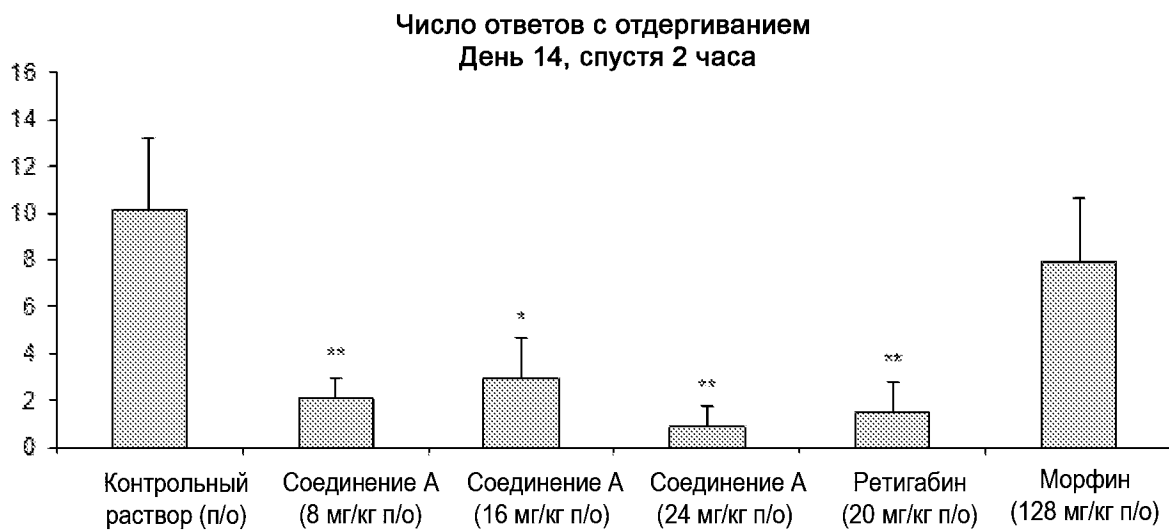
Фиг. 3

Термическая аллодиния



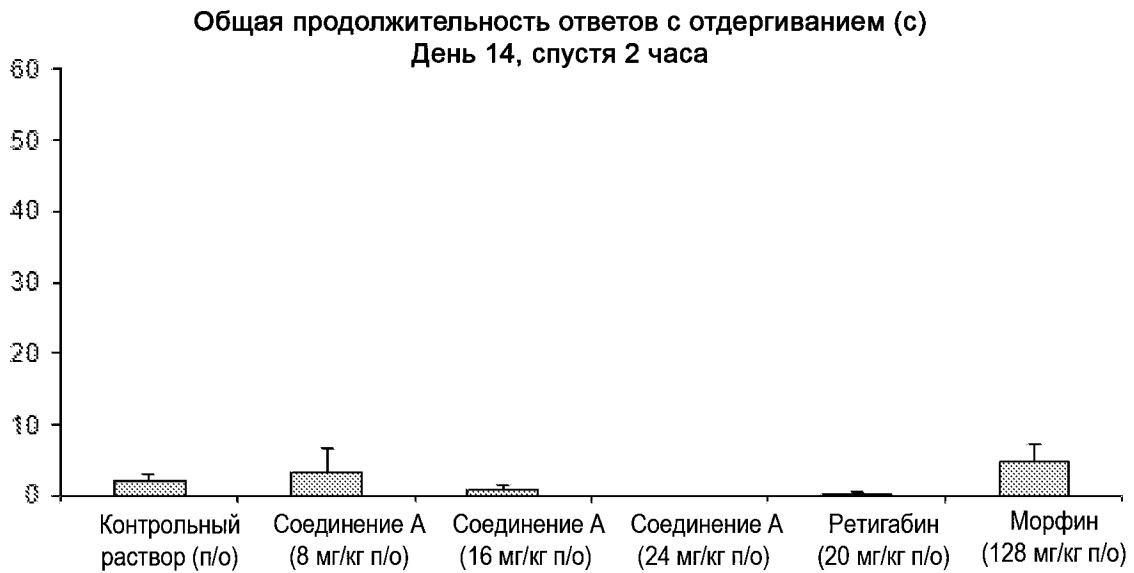
Фиг. 4

Термическая аллодиния



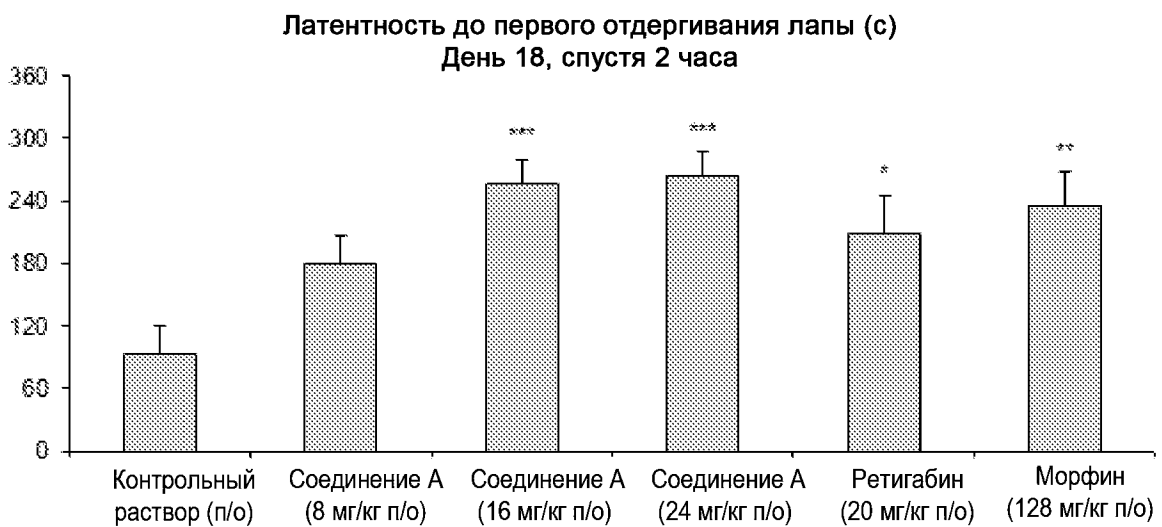
Фиг. 5

Термическая аллодиния



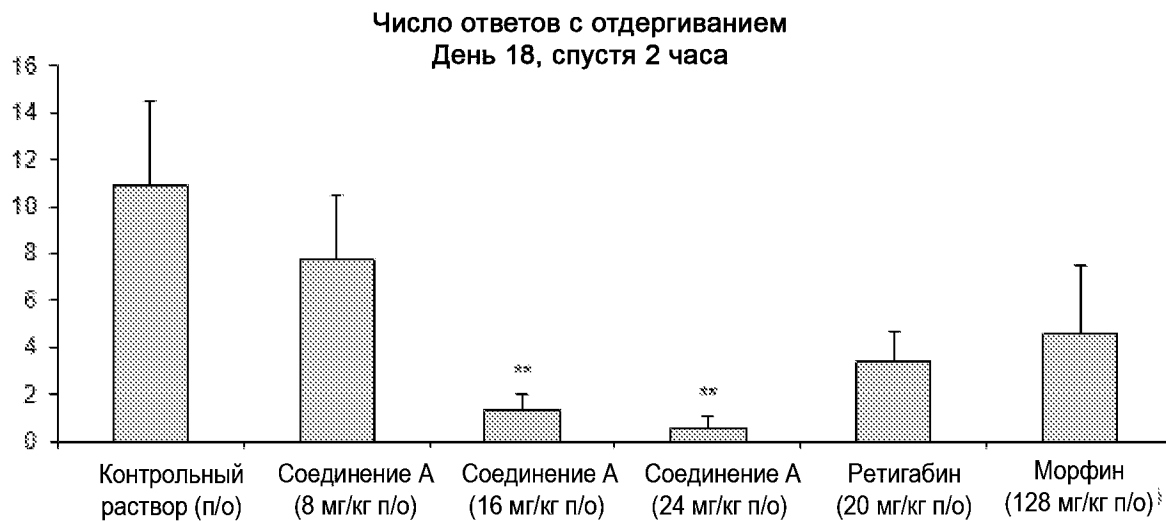
Фиг. 6

Термическая аллодиния



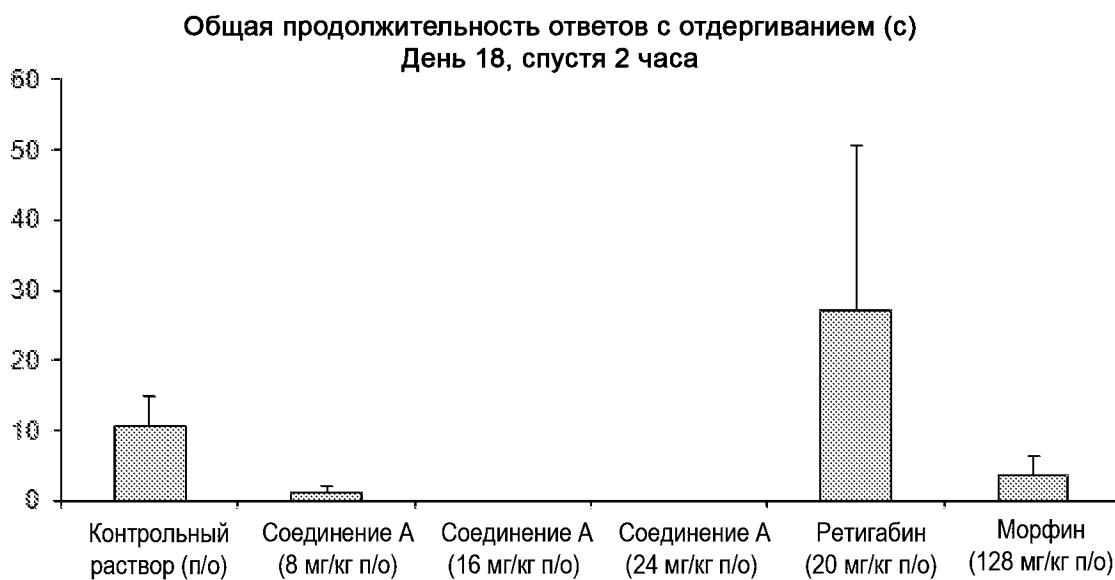
Фиг. 7

Термическая аллодиния



Фиг. 8

Термическая аллодиния



Фиг. 9

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 400960-088WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2020/063471	International filing date (<i>day/month/year</i>) 4 December 2020 (04-12-2020)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 6 December 2019 (06-12-2019)
Applicant XENON PHARMACEUTICALS INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established by this Authority to read as follows:

USE OF A KV7 POTASSIUM CHANNEL OPENER FOR TREATING PAIN

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1
 as suggested by the applicant
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/063471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K31/135 A61K31/137 A61K31/216 A61K31/472 A61K31/485
 A61P25/02 A61P25/04 A61P25/06
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K A61P
 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/003850 A1 (VERNIER JEAN-MICHEL [US] ET AL) 6 January 2011 (2011-01-06) paragraphs [0007], [00329], [0330], [0336] - [0337], [0525] - [0527], [0546]; claims 1-2	1-96
Y	US 2019/343823 A1 (BEATCH GREGORY N [CA]) 14 November 2019 (2019-11-14) abstract; claims 1-61	1-96
Y	WO 2013/067591 A1 (RELEVARE AUSTRALIA PTY LTD [AU]; NIELSEN KATHY [AU]) 16 May 2013 (2013-05-16) abstract; claims 1-9 paragraph [0043]	1-96

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 3 March 2021	Date of mailing of the international search report 10/03/2021
--	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Ansaldo, M
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/US2020/063471

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011003850	A1	06-01-2011	AU 2011209731 A1 23-08-2012 BR 112012019199 A2 17-01-2017 CA 2788712 A1 04-08-2011 CN 102869250 A 09-01-2013 EA 201290748 A1 30-04-2013 EP 2531024 A1 12-12-2012 JP 5844285 B2 13-01-2016 JP 2013518815 A 23-05-2013 KR 20120123695 A 09-11-2012 SG 182799 A1 27-09-2012 US 2011003850 A1 06-01-2011 WO 2011094186 A1 04-08-2011

US 2019343823	A1	14-11-2019	AU 2019265002 A1 03-12-2020 BR 112020022713 A2 02-02-2021 CA 3099292 A1 14-11-2019 CN 112384216 A 19-02-2021 CO 2020015476 A2 29-01-2021 EP 3790548 A1 17-03-2021 SG 11202011102T A 30-12-2020 US 2019343823 A1 14-11-2019 WO 2019217924 A1 14-11-2019

WO 2013067591	A1	16-05-2013	NONE
