

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391841** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.09.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/472* (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.05.10

(54) **СПОСОБ УВЕЛИЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ И СТЕПЕНИ ВОЗДЕЙСТВИЯ АКТИВАТОРА ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ**

(31) **62/670,253**

(72) Изобретатель:

(32) **2018.05.11**

Битч Грегори Н. (СА)

(33) **US**

(62) **202092720; 2019.05.10**

(74) Представитель:

(71) Заявитель:

**Саломатина И.С., Фелицына С.Б.
(RU)**

**КСЕНОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНК. (СА)**

(57) В некоторых своих воплощениях данное изобретение относится к способам и применениям для лечения судорожных расстройств у человека, которые включают пероральное (например, во время или после еды) введение терапевтически эффективного количества аллостерического модулятора потенциал-зависимых калиевых каналов, а именно N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамида (соединения А) нуждающемуся в том индивиду. Данное описание относится также к различным усовершенствованным способам терапии и введения соединения А.

A1

202391841

202391841

A1

СПОСОБ УВЕЛИЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ И СТЕПЕНИ ВОЗДЕЙСТВИЯ АКТИВАТОРА ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

1. Уровень техники

Эпилепсия – довольно обычное заболевание; его распространенность оценивается в 0,7%, то есть во всем мире им страдают приблизительно 50 млн человек (см. Hirtz, D. et al., *Neurology*. (2007), 68:326-337). Это заболевание отличается аномальной электрической активностью в мозгу, вызывающей характерные судороги. По эпидемиологическим соображениям для распознавания эпилепсии у индивида требуются достоверные сведения о более чем одном эпизоде неспровоцированных судорог любого типа (эпилептическом приступе).

Для больных эпилепсией повышен риск смерти по сравнению с населением в целом, что определяется в основном этиологией заболевания. Без лечения при эпилепсии наибольший риск летального исхода, связанного с судорогами, обусловлен синдромом внезапной смерти (SUDEP) (см. Hirtz, N. et al., *Epilepsy and Behavior* (2007), 10:363-376). В клинических исследованиях противоэпилептических препаратов (AED), как правило, принимают участие больные, страдающие эпилепсией более 10 лет и не получившие облегчения от различных вариантов медикаментозной терапии.

Патофизиологические механизмы большинства форм эпилепсии остаются мало понятными, однако известно, что судороги при этом заболевании возникают вследствие чрезмерного одновременного и стойкого разряда группы нейронов. При всех эпилептических синдромах обычно имеет место постоянно повышенный уровень возбудимости нейронов. Основная стратегия лечения эпилепсии подразумевает снижение возбудимости нейронов через различные биохимические механизмы. В последние два десятилетия были разработаны и появились в продаже несколько новых противоэпилептических препаратов, расширивших возможности лечения этого заболевания благодаря своему прицельному воздействию на различные механизмы, что улучшило соотношение польза/риск. Те противоэпилептические препараты, которые доступны для применения в настоящее время, действуют, как считается, путем ингибирования гликопротеинов синаптических пузырьков, усиления тормозного эффекта передачи нервных импульсов с участием гамма-аминомасляной кислоты (GABA), ослабления возбуждающего эффекта передачи нервных импульсов с участием глутаминовой кислоты или ингибирования потенциал-зависимых натриевых или

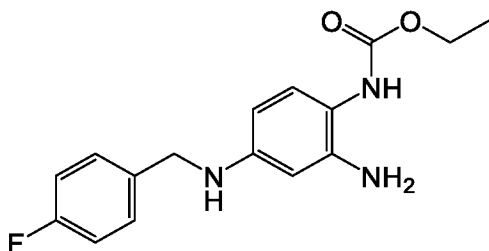
кальциевых каналов. Но несмотря на применение таких лечебных средств до 30% случаев эпилепсии не поддается существующим на сегодняшний день методам лечения, и у больных не проходят неуправляемые судорожные приступы (см. Brown, D.A. et al., *Nature* (1980), 283:673-676, and Elger, C.E. et al., *Epilepsy Behav.* (2008), 12:501-539). У больных эпилепсией, не поддающейся лечению, низкое качество жизни: они не могут водить автомобиль, им трудно работать и вести независимый образ жизни. У многих из них также имеются неврологические расстройства, а также нарушения поведения и/или умственной деятельности, обусловленные судорожным синдромом. Современные противоэпилептические средства не влияют или очень слабо влияют на потенциал-зависимые ионные каналы нейронов, а ведь эти структуры играют важную роль в регуляции возбудимости нервных клеток. Следовательно, для того, чтобы удовлетворить значительную потребность в купировании судорог у больных с эпилепсией, не поддающейся существующим методам лечения, нужны лекарственные препараты с новым механизмом действия или же средства, улучшающие эффект имеющихся в продаже противоэпилептических лекарств.

Недавно для лечения судорожных расстройств было разработано низкомолекулярное соединение, называемое N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом (в настоящем документе оно также называется «соединение А»). Это вещество и его применение в качестве модулятора калиевых каналов описывается в патентах США №№ 8,293,911 и 8,993,593, содержание которых полностью включается в настоящий документ путем отсылки.

В регуляции возбудимости нейронов важную роль играют потенциал-зависимые калиевые каналы Kv7.2 и Kv7.3 (Kv7.2/Kv7.3). Каналы Kv7.2/Kv7.3 – основные в механизме нейронного М-тока, который получил свое название по блокированию А-рецепторов ацетилхолина, чувствительных к мускарину (см. Brown, D.A. et al., *Nature* (1980), 283:673-676). Известно, что М-ток, будучи не инактивирующим и гиперполяризующим, служит как бы перерывом в гипервозбудимости нейронов. Следовательно, уменьшение М-тока, в котором участвуют Kv7.2, например при генетически обусловленной утрате функциональности этих каналов, может приводить к деполяризации, смещению мембранного потенциала в (+)-сторону и повышению возбудимости нейронов, которая ведет к возникновению и распространению потенциала действия – разрядам нейронов, проявляющимся как эпилептические судороги. И наоборот, увеличение М-тока с участием каналов Kv7.2-приведет к гиперполяризации мембраны нервной клетки и соответственно к снижению возбудимости нейронов, а значит

предотвратит возникновение/распространение потенциалов действия и тем самым появление судорог. Активация (повышение вероятности открытого состояния) каналов Kv7.2/Kv7.3 в нейронах способствует состоянию гиперполяризации, в котором не генерируется потенциал действия, таким образом сокращается возможность быстрого всплеска мембранного потенциала, то есть нейронного разряда. Такая активация может создать стабилизирующий эффект в возбудимых, особенно в гипервозбудимых нейронах, и таким образом помочь лечить некоторые судорожные расстройства. Имеются клинические доказательства эффективности известного активатора каналов Kv7.2/Kv7.3, называемого ретигабином (эзогабином), для лечения судорожных расстройств, например парциальных припадков у взрослых больных эпилепсией.

Молекула ретигабина имеет следующее строение:



Ретигабин впервые идентифицировали как аналог анальгетика флупиртина в конце 1980-х годов. Исследования с использованием различных экспериментальных моделей судорог у грызунов, проведенные с целью выявить новые противосудорожные агенты, продемонстрировали широкий спектр действия ретигабина (см. Kupferberg, H., *Epilepsia* (1989), 30 (Suppl. 1):S51-S56). В 2011 г. это лекарство было одобрено применительно к парциальным припадкам при эпилепсии, но в 2017 г. его сняли с продажи по коммерческим соображениям из-за того, что в инструкции по применению указывались такие негативные побочные эффекты, как нарушение окраски кожи, губ и ногтей, а также пигментные изменения сетчатки, которые связаны с образованием хромофорных димеров ретигабина при длительном приеме препарата (Prescott, J.S. and Evans, C.A., "Pigmentary abnormalities (discoloration) associated with ezogabine/retigabine treatment: nonclinical aspects, Poster 2.324 presented at the 68th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES), Seattle, Washington, U.S.A., December 5–9, 2014).

Хотя в данной области знаний достигнуты значительные успехи, в частности в отношении соединения А и его использования при лечении судорожных расстройств, сохраняется большая потребность в усовершенствованных методах увеличения биологической доступности и степени воздействия соединения А при пероральном приеме у больных с судорожными расстройствами, например с эпилепсией.

2. Раскрытие изобретения

В некоторых своих воплощениях настоящее описание относится к способу лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с дисфункцией калиевых каналов Kv7, у нуждающихся в этом лечении индивидов, который включает введение больному терапевтически эффективного количества соединения А пероральным путем во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого. В некоторых случаях заболевание, расстройство или состояние, связанное с дисфункцией калиевых каналов Kv7, является судорожным расстройством, например эпилепсией с фокальными приступами в дебюте заболевания.

В некоторых своих воплощениях настоящее описание относится к веществу, используемому при лечении заболевания, расстройства или состояния, связанного с дисфункцией калиевых каналов Kv7, у нуждающихся в этом лечении индивидов, который включает введение больному терапевтически эффективного количества соединения А пероральным путем во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого. В некоторых случаях заболевание, расстройство или состояние, связанное с дисфункцией калиевых каналов Kv7, является судорожным расстройством, например эпилепсии с фокальными приступами в дебюте заболевания.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ лечения судорожного расстройства у нуждающихся в этом лечении людей, который включает введение больному некоторого количества соединения А пероральным путем во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого, причем вводимое количество соединения А достаточно для лечения судорожного расстройства у данного индивида.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается вещество для использования при лечении судорожного расстройства у нуждающегося в том человека, причем это вещество является соединением А по данному изобретению и его вводят больному пероральным путем во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ лечения судорожного расстройства у нуждающегося в том людей, который включает введение больному некоторого количества соединения А пероральным путем во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого, причем вводимое количество соединения А составляет от 2 мг до 200 мг.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ увеличения

одного или более из следующих фармакокинетических показателей для соединения А по данному изобретению у человека, принимающего перорально соединение А: C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda,z}$, - который включает введение указанному индивиду пероральным путем некоторого количества соединения А пероральным путем во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого, причем указанный способ увеличивает один или более из показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda,z}$ по сравнению с тем, когда то же количество соединения А данный индивид принимает перорально натощак.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается вещество для использования при увеличении одного или более из следующих фармакокинетических показателей для этого вещества у человека, принимающего его перорально: C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda,z}$, причем указанное вещество является соединением А и вводится в организм пероральным путем во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого и пероральное введение этого вещества приводит к увеличению одного или более из показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} , или $t^{1/2}_{\lambda,z}$ по сравнению с тем, когда то же количество соединения А данный индивид принимает перорально натощак.

В некоторых воплощениях настоящего описания предлагается способ увеличения биологической доступности соединения А или улучшения одного либо более его фармакокинетических показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} , или $t^{1/2}_{\lambda,z}$ у человека, принимающего перорально соединение А, причем указанный способ включает

(а) информирование индивида о том, что введение в организм соединения А пероральным путем во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого повышает биологическую доступность указанного вещества или улучшает один или более из его фармакокинетических показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda,z}$, и

(б) с учетом этапа (а) введение данному индивиду соединения А пероральным путем во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого.

В некоторых воплощениях данного изобретения вероятность осуществления этапа (б) (то есть приема соединения А во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого) больше, нежели в случае отсутствия в указанном способе этапа (а).

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ перорального введения соединения А нуждающемуся в том человеку, включающий введение соединения А в организм пероральным путем во время или после еды, или в период от 30

минут перед приемом пищи до 2 часов после этого и улучшающий один или более из фармакокинетических показателей соединения А C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2\lambda_z}$ у данного индивида по сравнению с тем, когда он принимает такое же количество соединения А перорально натощак.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ уменьшения дозы соединения А, принимаемого перорально нуждающимся в том человеком в рамках схемы лечения, включающей введение соединения А в сниженной дозе пероральным путем во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого, причем эта сниженная доза меньше, чем та доза, которая потребовалась бы, чтобы фармакокинетические показатели соединения А C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2\lambda_z}$ достигли таких же значений, при пероральном приеме указанного вещества натощак.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается вещество для использования при снижении дозы этого вещества, которое вводится нуждающемуся в том человеку пероральным путем в рамках схемы лечения, в которой указанное вещество является соединением А по данному изобретению вводится в организм пероральным путем во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого, причем эта сниженная доза меньше, чем та доза, которая потребовалась бы, чтобы фармакокинетические показатели соединения А C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2\lambda_z}$ достигли таких же значений, при пероральном приеме соединения А натощак.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ лечения судорожного расстройства у нуждающихся в том людей, который включает введение в организм терапевтически эффективного количества соединения А. В некоторых воплощениях настоящего описания в результате применения предлагаемого способа достигается один или более из следующих фармакокинетических показателей для соединения А:

$$C_{\max} > \text{ или } = 40 \text{ нг/мл,}$$

$$AUC_{\text{inf}} > \text{ или } = 2500 \text{ нг}\cdot\text{ч}\cdot\text{мл}^{-1},$$

$$T_{\max} > \text{ или } = 3,25 \text{ ч или}$$

$$t^{1/2\lambda_z} > \text{ или } = 130 \text{ ч.}$$

В одном из воплощений настоящего описания предлагается вещество для использования при лечении судорожного расстройства у нуждающегося в том человека, которое является соединением А по данному изобретению и вводится в организм пероральным путем. В некоторых воплощениях данного изобретения пероральный прием соединения А приводит к достижению одного или более из следующих фармакокинетических показателей этого соединения:

$C_{\max} > \text{или} = 40 \text{ нг/мл,}$

$AUC_{\text{inf}} > \text{или} = 2500 \text{ нг}\cdot\text{ч}\cdot\text{мл}^{-1},$

$T_{\max} > \text{или} = 3,25 \text{ ч или}$

$t_{1/2\lambda z} > \text{или} = 130 \text{ ч.}$

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ увеличения пассивного порога моторного ответа (RMT) или активного порога моторного ответа (AMT) у нуждающихся в том людей, включающий включающей введение в организм некоторого количества соединения А пероральным путем при необходимости во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого, причем вводимое количество соединения А достаточно для того, чтобы у данного индивида повысился RMT или AMT, либо это количество составляет от 2 мг до 200 мг.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается вещество для использования при увеличении пассивного порога моторного ответа (RMT) или активного порога моторного ответа (AMT) у нуждающихся в том людей, которое является соединением А по данному изобретению и некоторое его количество вводится в организм нуждающегося в том человека пероральным путем при необходимости во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого, причем вводимое количество соединения А достаточно для того, чтобы у данного индивида повысился RMT или AMT, либо это количество составляет от 2 мг до 200 мг.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ снижения кортикоспинальной или кортикальной возбудимости у нуждающегося в том человека, включающий введение в организм некоторого количества соединения А пероральным путем при необходимости во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого, причем вводимое количество соединения А достаточно для того, чтобы у данного индивида повысилась кортикоспинальная или кортикальная возбудимость, или это количество составляет от 2 мг до 200 мг.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается вещество для использования при снижении кортикоспинальной или кортикальной возбудимости у нуждающегося в том человека, являющееся соединением А по данному изобретению, которое вводится в организм пероральным путем при необходимости во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого, причем вводимое количество соединения А достаточно для того, чтобы у данного индивида повысилась кортикоспинальная или кортикальная возбудимость, или это количество составляет от 2 мг до 200 мг.

В некоторых воплощениях настоящего описания как правило, предлагаются способы увеличения биологической доступности и повышения степени воздействия соединения А при его введении в организм нуждающегося в том индивида пероральным путем.

Таким образом, одним из аспектов данного изобретения является способ лечения судорожного расстройства у человека, включающий пероральное (во время или после) введение терапевтически эффективного количества соединения А нуждающемуся в том индивиду.

Другим аспектом данного изобретения является способ увеличения биологической доступности и повышения степени воздействия соединения А у человека, принимающего перорально терапевтически эффективное количество соединения А для лечения судорожного расстройства; указанный способ включает пероральный прием данным индивидом терапевтически эффективного количества соединения А во время или после еды.

Другим аспектом данного изобретения является способ увеличения степени поглощения соединения А и его воздействия у человека после перорального приема этого вещества; указанный способ включает пероральный прием данным индивидом терапевтически эффективного количества соединения А во время или после еды.

Эти и другие аспекты данного изобретения раскрываются в нижеследующем разделе «Осуществление изобретения». Для ясности в настоящем документе приводятся различные ссылки, которые позволяют получить более подробную информацию как теоретического, так и практического свойства; содержание этих публикаций полностью включается в настоящий документ путем отсылки.

Краткое описание иллюстраций

Фигура 1 представляет изменение концентрации соединения А в плазме крови у макаков-крабоедов во времени в разных условиях перорального введения препарата (натощак либо после еды), как описано в примере 1 (см. также таблицу 5). По оси ординат – концентрация соединения А (нг/мл), по оси абсцисс – время (в часах)

Фигура 2 представляет изменение концентрации соединения А в плазме крови у человека во времени в разных условиях перорального введения препарата (натощак либо после еды), как описано в примере 2. По оси ординат – концентрация соединения А (нг/мл), по оси абсцисс – время (в часах)

Фигура 3 представляет диаграммы, демонстрирующие вызванные соединением А

изменения пассивного порога моторного ответа (**A**) и активного порога моторного ответа (**B**) при разных дозах препарата (10 мг, 15 мг и 20 мг) через 2 ч и 4 ч после его перорального введения. По оси ординат – разница в значении порога, измеренного до и после введения препарата (см. текст).

Фигура 4 представляет графическое изображение результатов пространственно-временного анализа потенциалов, вызванных транскраниальной магнитной стимуляцией, после приема плацебо и соединения А. На фиг. А показаны графики типа «бабочка» общего среднего ($n=16$) амплитуды TMS-вызванных осцилляций до и после приема плацебо (слева) и соединения А (справа). Каждая кривая соответствует TMS-вызванным потенциалам, зарегистрированным с одного канала EEG. На фиг. В и С показано амплитудное (мкВ) распределение по поверхности головы колебаний основных компонентов TMS-вызванных потенциалов (N15-P25, N45, N100 и P180) до (В) и после (С) приема препарата. На фиг. D представлены карты амплитудного распределения TMS-вызванных потенциалов, демонстрирующие разницу между результатами, полученными до и после введения препарата (статистическая обработка с использованием t-критерия). Результаты, не имеющие статистической значимости, обозначены «n.s.»; на картах амплитудного распределения по поверхности головы белым крестиком помечены области положительных значений потенциала, темные участки без крестика – области отрицательных значений потенциала .

Фигура 5 представляет графическое изображение изменения амплитуды TMS-вызванных потенциалов при наибольшей концентрации соединения А в плазме крови. Общее среднее этой величины по каналам EEG демонстрирует значительный эффект соединения А. По сравнению с данными, полученными до введения препарата, прием соединения А вызывал подавление компонентов N15-P25, N45 и P180. Данные усреднялись для 16 испытуемых, которым проводили TMS при наибольшей концентрации соединения А в плазме крови. На картах амплитудного распределения по поверхности головы белым крестиком отмечены области с положительными результатами статистического анализа с использованием t-критерия; темные участки без крестика – области, для которых результаты статистического анализа были отрицательные.

Фигура 6 графически иллюстрирует влияние соединения А на TMS-вызванные потенциалы, измеренные после его введения, в сравнении с приемом плацебо. Представлены данные о амплитуде (мкВ по оси ординат) в моменты появления компонентов N15-P25, N45 и P180 после магнитного импульса.

Фигура 7 содержит графики, иллюстрирующие влияние соединения А на TMS-

вызванные потенциалы через 2, 4 и 6 часов после его введения. Представлены усредненные данные (общее среднее) по TMS-вызванным потенциалам, зарегистрированным до приема препарата и через 2, 4 и 6 часов после э того Специфические признаки, обусловленные соединением А, которые включают подавление компонентов N15-P25, N45 и P180, отражают возрастание концентрации соединения А в плазме крови.

Фигура 8 иллюстрирует вызванные соединением А изменения спонтанной осцилляторной активности мозга (сравнивали осцилляции до и после приема препарата). На фиг. А представлены данные о спектральной мощности (общее среднее; n=16) до и после введения соединения А. Значительное усиление осцилляций в дельта-, тета- и бета-диапазонах частот помечено звездочкой и показано для каждого диапазона ниже на фиг. **A1, A2 и A3.**

Фигура 9 иллюстрирует вызванные соединением А изменения спонтанной осцилляторной активности мозга (сравнивали осцилляции до приема препарата и через 2, 4 и 6 часов после этого). На фиг. А представлены данные о спектральной мощности (общее среднее; n=16) до приема соединения А и через 2, 4 и 6 часов после этого. Значительное усиление осцилляций в дельта-, тета- и бета-диапазонах частот помечено звездочкой и показано для каждого диапазона ниже на фиг. **A1, A2 и A3.**

Фигура 10 графически изображает влияние соединения А на пассивный порог моторного ответа во времени. левой оси ординат отложены изменения RMT по сравнению с исходным уровнем (отношение в процентах к максимальному выходу стимулятора[%MSO]), по правой оси ординат – концентрация соединения А (нг/мл), по оси абсцисс – время (ч). В случае соединения А n=19, 20 и 16 через 2, 4 и 6 часов соответственно. В случае плацебо n=20, 20 и 16 через 2, 4 и 6 часов соответственно. Приведены средние значения ± стандартная ошибка среднего (SEM).

Фигура 11 графически представляет влияние соединения А на пассивный порог моторного ответа. По оси ординат отложена разница уровней RMT до и после введения препарата, выраженная как отношение (в процентах) к максимальному выходу стимулятора (%MSO), для соединения А и для плацебо. Концентрация соединения А (средняя высшая) 45 нг/мл.

Фигура 12 графически представляет влияние соединения А (средняя высшая концентрация 45 нг/мл) на общую среднюю мощность поля ЭЭГ [по оси ординат – общая средняя мощность поля (GMFP; мкВ^2), по оси абсцисс – время (секунды)]. На фиг. А сравнение данных до и после приема препарата. На фиг. В – сравнение данных до приема

препарата и через 2 и 4 ч после этого.

Осуществление изобретения

Эффект лекарства нередко существенно зависит от потребления индивидом пищи, которая влияет на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственного вещества. Это влияние может проявляться в ухудшении всасывания лекарственного препарата и снижении его эффективности или же в усилении всасывания и повышении эффективности. Пища также может как положительно, так и отрицательно сказываться на частоте возникновения и тяжести негативных явлений, обусловленных использованием лекарства. Без тщательной проверки опытным путем невозможно предсказать, повлияет ли прием пищи на биологическую доступность лекарственного вещества и степень его воздействия на организм (см., например, работу Heimbach, T. et al., "Case Studies for Practical Food Effect Assessments across BCS/BDDCS Class Compounds using In Silico, In Vitro, and Preclinical In Vivo Data", *The AAPS Journal* (2012), Vol. 15, No. 1, pp. 143-158).

В некоторых воплощениях данного изобретения предлагаются усовершенствованные способы лечения и введения лечебных средств, основанные на применении того неожиданного наблюдения, что если человек принимает соединение А перорально во время или после еды (а именно, проглатывает с пищей или вскоре после нее) значительно увеличивает биологическую доступность этого вещества и степень его воздействия на индивида по сравнению с приемом натощак (а именно, без пищи или до ее проглатывания). Этот факт трудно было ожидать, поскольку результаты исследований на других приматах свидетельствовали, что биологическая доступность соединения А и степень его воздействия на организм при пероральном приеме во время или после еды не превышают таковые при приеме натощак.

Обнаруженный нами факт влияния приема пищи на эффект соединения А выглядит также неожиданным в свете того, что пища никак не влияет на биологическую доступность и степень воздействия другого активатора калиевых каналов - ретигабина (см. стр. 2 документа Approved Labeling Text Управления по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (FDA) от 3/15/2012 о препарате «Potiga» (торговое название ретигабина), а также работу Harris, J.A., Murphy, J.A., "Retigabine (ezogabine) as add-on therapy for partial onset seizures: an update for clinicians", *Therapeutic Advances in Chronic Disease* (2011), 2(6), pp. 371-376).

Кроме того, соединение А не способно к образованию хромофорных димеров, какие существуют у ретигабина. Значит, серовато-голубая окраска кожных покровов, губ и ногтей и пигментные изменения сетчатки у людей, появляющиеся после длительного

применения ретигабина, не должны возникать после длительного приема соединения А.

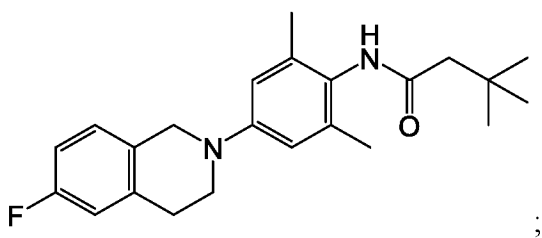
Далее в настоящем документе для лучшего понимания различных воплощений данного изобретения приводятся некоторые специфические детали. Впрочем, специалисту в данной области техники будет очевидно, что способы и их применения, описанные в настоящем документе, можно осуществить на практике и без этих деталей. В других случаях не показаны или не описаны хорошо известные в данной области техники объекты, чтобы избежать ненужного загромождения описаний воплощений изобретения. В настоящем описании и в формуле изобретения слово (включает/содержит) и его производные (например, «включающий/содержащий») имеют значение открытого множества (то есть включает, но включенным не ограничивается), если только по контексту не требуется иного. Также отметим, что имеющиеся в настоящем документе заголовки и рубрики служат только для удобства и никак не влияют на объем или содержание объектов изобретения, определенных в его формуле.

Когда в настоящем документе употребляются словосочетания «одно из воплощений данного изобретения» (англ. «a» или «one»), имеется в виду, что некий конкретный признак, или конкретная структура, или конкретное свойство, описанные в связи с данным воплощением, включаются по меньшей мере в одно воплощение данного изобретения. Таким образом, употребление указанного словосочетания в разных местах настоящего описания вовсе не означает, что речь идет об одном и том же воплощении. Кроме того, конкретные признаки, структуры или свойства могут комбинироваться любым подходящим образом в одном или более воплощениях изобретения. Также в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения артикли в форме единственного числа (“a,” “an,” “the”) включают смысл множественного числа, если только по контексту не требуется иное значение. Следует отметить и то, что союз «или» употребляется, как правило, в смысле, включающем значение «и/или», если только по контексту не требуется иное значение. Предлог «около» в настоящем документе означает $\pm 20\%$ от приведенного значения, а в некоторых воплощениях данного изобретения он означает $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ и $\pm 1\%$ от приведенного значения.

4.1. Определения

В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения термины и сокращения употребляются в значениях, указанных ниже (если особо не оговорено иного).

Термин «Соединение А» относится к соединению, соответствующему следующей формуле:



и называемому согласно химической номенклатуре N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом. Получение соединения А и его применение в качестве активатора Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) описаны в патентах США №№ 8,293,911 и 8,993,593. Механизм действия соединения А отличается от механизма действия большинства известных противосудорожных лекарств тем, что включает потенциацию или повышает вероятность открытого состояния потенциал-зависимых калиевых каналов Kv7.2 и Kv7.3 (Kv7.2/Kv7.3), которые играют важную роль в регуляции возбудимости нейронов. Соединение А используется в способах и применениях, описанных в настоящем документе.

Сокращение “AUC” обозначает «площадь под кривой зависимости концентрации вещества в плазме крови от времени. Эта величина отражает реальное общее воздействие (системный эффект) соединения А на организм после его внесосудистого введения в той или иной дозе; AUC выражается произведением концентрации вещества в плазме крови (например, мг/л или ммоль/л) и времени (в часах). По данному изобретению размерность AUC нг·ч·мл⁻¹.

“AUC_{inf}” - это AUC от нуля до бесконечности.

“AUC_{inf obs}” – это AUC от нуля до бесконечности по данным наблюдений.

“AUC_{last}” - это AUC от нуля до последней определяемой концентрации вещества в плазме крови.

“%AUC_{ext}” – это AUC, экстраполированная от нуля до бесконечности как доля от суммарной AUC (в процентах).

Биологическая доступность – это скорость и степень всасывания соединения А, в результате которого оно оказывается в кровотоке и может далее распространиться к месту действия.

“C_{max}” - это наблюдаемая максимальная концентрация вещества в плазме крови.

Сокращение «ч» означает «час» или «часы».

Термин «пища с высоким содержанием жиров» относится к любому пищевому продукту (твердому или жидкому), в котором приблизительно 50% заключенной в нем общей энергии (в калориях) приходится на жиры.

Термин “высококалорийная пища» относится к любой пище, энергосодержание

которой составляет 800-1000 калорий. В типичной высококалорийной пище с высоким содержанием жиров на белки приходится приблизительно 150 калорий, на углеводы 250 калорий и на жиры 500-600.

Сокращение “SD” означает «стандартное отклонение».

Термин «судорожное расстройство» относится к судорогам и состояниям, связанным с судорогами, как, например, парциальный (фокальный, локальный) эпилептический припадок, фотогенная эпилепсия, самопроизвольный обморок, инкурабельная или фармакорезистентная эпилепсия, синдром Ангельмана, доброкачественная эпилепсия с пиками в центрально-височной области, синдром, обусловленный мутацией в гене циклин-зависимой киназы 5, детская и юношеская абсансная эпилепсия, синдром Драве, лобная эпилепсия, синдром дефицита транспортера глюкозы 1-го типа., гипоталамическая гамартома, младенческие судороги/синдром Веста, ювенильная миоклоническая эпилепсия, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Леннокса-Гасто (LGS), эпилепсия с миоклоническими абсансами, синдром Отахара, синдром Панайотопулоса, эпилепсия, обусловленная мутацией в гене протокадерина 19, прогрессирующая миоклоническая эпилепсия, синдром Расмуссена, синдром кольцевой хромосомы 20, рефлекторная эпилепсия, височная эпилепсия, прогрессирующая миоклоническая эпилепсия Лафора, нейрокутаные синдромы, комплекс туберозного склероза, эпилептическая энцефалопатия с ранним дебютом, генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (GEFS+), синдром Ретта, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, аутизм, атаксия, гипотония и пароксизмальные дискинезии. В некоторых воплощениях данного изобретения термин «судорожное расстройство» относится к парциальным (называемым также фокальными или локальными) эпилептическим припадкам.

Обозначение “ $t_{1/2,z}$ ” – это сокращение термина «конечный период полувыведения»; оно относится к промежутку времени, в течение которого в процессе конечной элиминационной фазы концентрация соединения А в плазме крови уменьшается вдвое.

T_{max} – это промежуток времени, в течение которого достигается максимальная концентрация (пик концентрации) соединения А в плазме крови после его внесосудистого введения в организм.

Термин «терапевтически эффективное количество» в настоящем документе относится к количеству соединения А, которое достаточно для лечения указанного заболевания, расстройства или состояния либо оказывает желаемое действие, включая

снижение степени тяжести или предотвращение заболевания, расстройства или состояния или одного либо более механизмов, лежащих в основе данного заболевания, расстройства или состояния. В некоторых воплощениях данного изобретения в тех случаях, когда соединение А вводится человеку для лечения судорожного расстройства, термин «терапевтически эффективное количество» относится к диапазону количеств соединения А, после введения которых человеку судорожное расстройство, от которого он страдает, лечится, ослабевает или предотвращается, или в этих количествах соединение А обладает выявляемым терапевтическим или профилактическим действием. Эффект соединения А выявляется, например, по уменьшению выраженности (качественная оценка) или частоты возникновения (количественная оценка) судорог. Точное значение терапевтически эффективного количества соединения А для данного индивида зависит от его массы тела и общего состояния здоровья, от природы и степени тяжести судорожного расстройства, от сопутствующего медикаментозного лечения и других варьирующих факторов, известных специалистам в данной области техники. В каждом конкретном случае терапевтически эффективное количество определяется лечащим врачом экспериментальным путем посредством стандартных процедур.

Термин «лечение» в настоящем документе относится к лечебным мероприятиям, связанным с введением соединения А в организм человека, которые ослабляют или предотвращают указанное заболевание, расстройство или состояние или действие одного либо более механизмов, лежащих в основе данного заболевания, расстройства или состояния, включая замедление или прекращение прогрессирования этого заболевания, расстройства или состояния или действие одного либо более механизмов, обуславливающих данное заболевание, расстройство или состояние. В некоторых воплощениях данного изобретения в тех случаях. Когда соединение А вводится человеку для лечения судорожного расстройства, термин «лечение» относится к терапевтическим применениям, имеющим целью замедлить или остановить прогрессирование судорожного расстройства, к профилактическим применениям с целью предотвратить развитие судорожного расстройства и/или к вылечиванию судорожного расстройства. Под вылечиванием в настоящем документе понимается не то же самое, что и терапевтическое применение: терапевтические мероприятия замедляют или останавливают судорожное расстройство, а вылечить значит не только остановить прогрессирование заболевания, но и в некоторой степени восстановить нормальную деятельность клеток, которая бы наблюдалась в отсутствии данного расстройства.

Выражение «во время или после еды/приема пищи» относится к состоянию, когда

пища находится в организме в период от около 4 часов до перорального введения эффективного количества (то есть в диапазоне терапевтически эффективных доз) соединения А до около 4 часов после введения. Пища может быть в твердом, жидком или смешанном виде, но в достаточном объеме и с достаточным содержанием жиров, чтобы не слишком быстро разбавляться и всасываться в желудочно-кишечном тракте. В некоторых случаях прием пищи – это обычная трапеза в течение дня (завтрак, обед или ужин) либо акт питания грудного ребенка (грудным молоком или детской питательной смесью). Терапевтически эффективное количество соединения А индивид может принимать, например, в промежутки времени от около 30 минут перед приемом пищи до около 2 часов после приема пищи, наиболее предпочтительно, чтобы разовую дозу соединения А человек принимал (перорально) в процессе еды или не позже чем через 15 минут после него.

Выражение «натощак» относится к ситуациям, когда в организме нет пищи в течение периода времени от по меньшей мере 4 часов до перорального приема терапевтически эффективного количества соединения А до около 4 часов после этого.

4.2. Воплощения изобретения

В некоторых своих воплощениях настоящее описание относится к способу лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с дисфункцией калиевых каналов Kv7, у нуждающихся в этом лечении индивидов, который включает введение больному терапевтически эффективного количества соединения А пероральным путем во время или после приема пищи. В некоторых случаях заболевание, расстройство или состояние, связанное с дисфункцией калиевых каналов Kv7, является судорожным расстройством, например эпилепсией с фокальными приступами в дебюте заболевания.

В некоторых своих воплощениях настоящее описание относится к способу лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с дисфункцией калиевых каналов Kv7, у нуждающихся в этом лечении индивидов, который включает введение индивиду терапевтически эффективного количества соединения А пероральным путем в период времени от около 30 минут перед приема пищи до 2 часов после него. В некоторых случаях заболевание, расстройство или состояние, связанное с дисфункцией калиевых каналов Kv7, является судорожным расстройством, например эпилепсией с фокальными приступами в дебюте заболевания.

В некоторых своих воплощениях настоящее описание относится к веществу для использования при лечении заболевания, расстройства или состояния, связанного с дисфункцией калиевых каналов Kv7, у нуждающихся в этом лечении индивидов, которое

является соединением А по данному изобретению и вводится индивиду в терапевтически эффективном количестве пероральным путем во время или после приема пищи. В некоторых случаях заболевание, расстройство или состояние, связанное с дисфункцией калиевых каналов Kv7, является судорожным расстройством, например эпилепсией с фокальными приступами в дебюте заболевания.

В некоторых своих воплощениях настоящее описание относится к веществу для использования при лечении заболевания, расстройства или состояния, связанного с дисфункцией калиевых каналов Kv7, у нуждающихся в этом лечении индивидов, которое является соединением А по данному изобретению и вводится индивиду в терапевтически эффективном количестве пероральным путем в период времени от около 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него. В некоторых случаях заболевание, расстройство или состояние, связанное с дисфункцией калиевых каналов Kv7, является судорожным расстройством, например эпилепсией с фокальными приступами в дебюте заболевания.

В воплощениях данного изобретения, относящихся к заболеванию, расстройству или состоянию, связанному с дисфункцией калиевых каналов Kv7, в некоторых случаях способ по данному изобретению повышает вероятность открытого состояния калиевых каналов Kv7, например одного или более из следующих типов: Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 и Kv7.5. В некоторых случаях способ или применение по данному изобретению избирателен в отношении активации калиевого канала Kv7 который выбирают из одного или более из следующих типов: Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 и Kv7.5 и в добавление Kv7.1. В некоторых воплощениях данного изобретения способ или применение избирательны в отношении Kv7.2 и при необходимости также Kv7.1. В других воплощениях данного изобретения способ или применение избирательны в отношении Kv7.3 и при необходимости также Kv7.1. Еще в некоторых других воплощениях данного изобретения способ или применение избирательны в отношении Kv7.4 и при необходимости также Kv7.1. Еще в некоторых других воплощениях данного изобретения способ или применение избирательны в отношении Kv7.5 и при необходимости также Kv7.1. . В определенных воплощениях данного изобретения способ или применение избирательны в отношении Kv7.2 и Kv7.3 и при необходимости также Kv7.1.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ лечения судорожного состояния у нуждающихся в том людей, включающий пероральное введение в организм некоторого количества соединения А во время или после приема пищи, причем вводимое количество соединения А достаточно для лечения судорожного расстройства у данного индивида. В некоторых воплощениях данного изобретения

вводимое человеку количество соединения А достаточно для снижения частоты или степени тяжести судорог, или того и другого вместе.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается вещество для использования при лечении судорожного состояния у нуждающихся в том людей, которое является соединением А по данному изобретению и вводится индивиду в терапевтически эффективном количестве пероральным путем во время или после приема пищи. В некоторых воплощениях данного изобретения количество соединения А, вводимое индивиду, достаточно для снижения частоты или степени тяжести судорог, или того и другого вместе.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ лечения судорожного состояния у нуждающихся в том людей, включающий пероральное введение в организм некоторого количества соединения А в период времени от около 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него, причем вводимое количество соединения А достаточно для лечения судорожного расстройства у данного индивида. В некоторых воплощениях данного изобретения вводимое человеку количество соединения А достаточно для снижения частоты или степени тяжести судорог, или того и другого вместе.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается вещество для использования при лечении судорожного состояния у нуждающихся в том людей, которое является соединением А по данному изобретению и вводится индивиду пероральным путем в период времени от около 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него. В некоторых воплощениях данного изобретения количество соединения А, вводимое индивиду, достаточно для снижения частоты или степени тяжести судорог, или того и другого вместе.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ лечения судорожного состояния у нуждающихся в том людей, включающий пероральное введение в организм некоторого количества соединения А во время или после приема пищи, причем вводимое количество соединения А составляет от 2 мг до 200 мг.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ лечения судорожного состояния у нуждающихся в том людей, включающий пероральное введение в организм некоторого количества соединения А в период времени от около 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него. В, причем вводимое количество соединения А составляет от 2 мг до 200 мг.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ увеличения одного или более из следующих фармакокинетических показателей соединения А у

человека, принимающего его перорально: C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$, этот способ включает введение некоторого количества соединения А в организм пероральным путем во время или после приема пищи. В некоторых воплощениях данного изобретения в результате применения указанного способа увеличиваются один или более из показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} , или $t^{1/2}_{\lambda z}$ по сравнению с тем, когда то же количество соединения А данный индивид принимает перорально натощак.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается вещество для использования с целью увеличения одного или более из следующих фармакокинетических показателей соединения А у человека, принимающего его перорально: C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$, причем это вещество является соединением А и вводится человеку перорально во время или после еды. В некоторых воплощениях данного изобретения в результате указанного введения соединения А увеличиваются один или более из следующих фармакокинетических показателей соединения А: C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$, по сравнению с тем, когда то же количество соединения А данный индивид принимает перорально натощак.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ увеличения одного или более из следующих фармакокинетических показателей соединения А у человека, принимающего его перорально: C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$, этот способ включает введение некоторого количества соединения А в организм пероральным путем в период времени от около 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него. В некоторых воплощениях данного изобретения в результате применения указанного способа увеличиваются один или более из показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} , или $t^{1/2}_{\lambda z}$ по сравнению с тем, когда то же количество соединения А данный индивид принимает перорально натощак.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается вещество для использования с целью увеличения одного или более из следующих фармакокинетических показателей соединения А у человека, принимающего его перорально: C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$, причем это вещество является соединением А и вводится человеку пероральным путем в период времени от около 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него. В некоторых воплощениях данного изобретения в результате указанного введения соединения А увеличиваются один или более из следующих фармакокинетических показателей соединения А: C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$, по сравнению с тем, когда то же количество соединения А данный индивид принимает перорально натощак.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ увеличения биологической доступности или одного (или более) из следующих фармакокинетических показателей соединения А у человека, принимающего его перорально: C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max}

или $t^{1/2}_{\lambda z}$, этот способ включает

(а) информирование индивида о том, что введение в организм соединения А пероральным путем во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого повышает биологическую доступность указанного вещества или улучшает один или более из его фармакокинетических показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$, и

(б) с учетом этапа (а) введение данному индивиду соединения А пероральным путем во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого. В некоторых воплощениях данного изобретения вероятность осуществления этапа (б) (то есть приема соединения А во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после этого) больше, нежели в случае отсутствия в указанном способе этапа (а).

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ перорального введения соединения А нуждающемуся в том человеку, включающий введение соединения А в организм пероральным путем во время или после приема пищи. В некоторых воплощениях данного изобретения в результате применения указанного способа увеличиваются один или более из фармакокинетических показателей соединения А C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$ у данного индивида по сравнению с тем, когда он принимает такое же количество соединения А перорально натощак.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ перорального введения соединения А нуждающемуся в том человеку, включающий введение соединения А в организм пероральным путем в период времени от около 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него. В некоторых воплощениях данного изобретения в результате применения указанного способа увеличиваются один или более из фармакокинетических показателей соединения А C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$ у данного индивида по сравнению с тем, когда он принимает такое же количество соединения А перорально натощак.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ уменьшения дозы соединения А, принимаемого перорально нуждающимся в том человеком в рамках схемы лечения, включающей введение соединения А в сниженной дозе пероральным путем во время или после приема пищи. В некоторых воплощениях данного изобретения эта сниженная доза меньше, чем та доза, которая потребовалась бы, чтобы фармакокинетические показатели соединения А C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$ достигли таких же значений, при пероральном приеме указанного вещества натощак.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается вещество для использования при снижении дозы этого вещества, которое вводится нуждающемуся в

том человеку пероральным путем в рамках схемы лечения, в которой указанное вещество является соединением А по данному изобретению и вводится в организм пероральным путем во время или после приема пищи. В некоторых воплощениях данного изобретения эта сниженная доза меньше, чем та доза, которая потребовалась бы, чтобы фармакокинетические показатели соединения А C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} или $t^{1/2}_{λz}$ достигли таких же значений, при пероральном приеме соединения А натощак.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ уменьшения дозы соединения А, принимаемого перорально нуждающимся в том человеком в рамках схемы лечения, включающей введение соединения А в сниженной дозе пероральным путем в период времени от около 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него.. В некоторых воплощениях данного изобретения эта сниженная доза меньше, чем та доза, которая потребовалась бы, чтобы фармакокинетические показатели соединения А C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} или $t^{1/2}_{λz}$ достигли таких же значений, при пероральном приеме указанного вещества натощак.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается вещество для использования при снижении дозы этого вещества, которое вводится нуждающемуся в том человеку пероральным путем в рамках схемы лечения, в которой указанное вещество является соединением А по данному изобретению и вводится в организм пероральным путем в период времени от около 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него. В некоторых воплощениях данного изобретения эта сниженная доза меньше, чем та доза, которая потребовалась бы, чтобы фармакокинетические показатели соединения А C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} или $t^{1/2}_{λz}$ достигли таких же значений, при пероральном приеме соединения А натощак.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ лечения судорожного расстройства у нуждающихся в этом лечении людей, который включает пероральное введение индивиду терапевтически эффективного количества соединения А. В некоторых воплощениях данного изобретения этот способ предполагает следующие фармакокинетические показатели для соединения А:

C_{max} = или > 40 нг/мл, например = или > 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80 нг/мл;

AUC_{inf} = или > 2500 нг·ч·мл⁻¹, например = или > 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3300, 3500, 3700 или 4000 нг·ч·мл⁻¹;

T_{max} = или > 3,25 ч, например = или > 3,5; 3,75; 4; 4,25 или 4,5 ч или

$t^{1/2}_{λz}$ = или > 130 ч, например = или > 150, 170, 190 или 210.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается вещество для использования при лечении судорожного состояния у нуждающихся в том людей, которое является соединением А и вводится индивиду пероральным путем. В некоторых

воплощениях данного изобретения пероральный прием соединения А приводит к достижению следующих фармакокинетических показателей для соединения А:

C_{max} = или > 40 нг/мл, например = или > 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80 нг/мл;

AUC_{inf} = или > 2500 нг·ч·мл⁻¹, например = или > 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3300, 3500, 3700 или 4000 нг·ч·мл⁻¹;

T_{max} = или > 3,25 ч, например = или > 3,5; 3,75; 4; 4,25 или 4,5 ч или

$t_{1/2\lambda z}$ = или > 130 ч, например = или > 150, 170, 190 или 210.

В некоторых воплощениях данного изобретения увеличение одного или более из следующих показателей для соединения А: C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} или $t_{1/2\lambda z}$, - произошедшее в результате применения способов по данному изобретению, не зависит от характера съеденной человеком пищи, например эта пища может включать или не включать высококалорийные продукты или продукты с высоким содержанием жиров.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ увеличения пассивного порога моторного ответа (RMT) или активного порога моторного ответа (AMT) у нуждающихся в том людей, включающий введение в организм некоторого количества соединения А пероральным путем при необходимости во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него. В некоторых воплощениях данного изобретения вводимое индивиду количество соединения А достаточно для увеличения у него пассивного порога моторного ответа (RMT) или активного порога моторного ответа (AMT).

В одном из воплощений настоящего описания предлагается вещество для использования при увеличении пассивного порога моторного ответа (RMT) или активного порога моторного ответа (AMT) у нуждающихся в том людей, которое является соединением А и некоторое его количество вводится индивиду пероральным путем при необходимости во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него. В некоторых воплощениях данного изобретения количество соединения А, вводимое индивиду, достаточно для увеличения у него пассивного порога моторного ответа (RMT) или активного порога моторного ответа (AMT). В некоторых воплощениях данного изобретения соединение А вводится индивиду в количестве от 2 мг до 200 мг.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ увеличения пассивного порога моторного ответа (RMT) или активного порога моторного ответа (AMT) у нуждающихся в том людей, включающий введение в организм некоторого

количества соединения А пероральным путем при необходимости во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него. В некоторых воплощениях данного изобретения вводимое индивиду количество соединения А составляет от 2 мг до 200 мг.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ снижения кортико-спинальной или кортикальной возбудимости у нуждающихся в том людей, включающий введение в организм некоторого количества соединения А пероральным путем при необходимости во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него. В некоторых воплощениях данного изобретения вводимое индивиду количество соединения А достаточно для увеличения у него кортико-спинальной или кортикальной возбудимости.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается вещество для использования при снижении кортико-спинальной или кортикальной возбудимости у нуждающихся в том людей, которое является соединением А и некоторое его количество вводится индивиду пероральным путем при необходимости во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него, причем это количество достаточно для увеличения кортико-спинальной или кортикальной возбудимости у данного человека. В некоторых воплощениях данного изобретения вводимое индивиду количество соединения А составляет от 2 мг до 200 мг.

В одном из воплощений настоящего описания предлагается способ снижения кортико-спинальной или кортикальной возбудимости у нуждающихся в том людей, включающий введение в организм некоторого количества соединения А пероральным путем при необходимости во время или после еды, или в период от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него, причем вводимое индивиду количество соединения А составляет от 2 мг до 200 мг.

В одном из воплощений настоящего описания пероральное введение соединения А человеку во время или после еды приводит к увеличению биологической доступности и степени воздействия соединения А после перорального введения. Такие условия введения, как было обнаружено, значительно увеличивают биологическую доступность и степень воздействия соединения А после его перорального введения. В более частных воплощениях данного изобретения условие «во время или после еды» включает съедание пищевого продукта одновременно или почти одновременно с пероральным введением соединения А.

В некоторых (но не во всех) воплощениях настоящего описания пищевой продукт

является высококалорийным и содержит много жиров. В типичной пище такого типа 50% суммарного энергосодержания (в калориях) приходится на жиры. Типичный прием высококалорийной пищи дает организму приблизительно 800-1000 калорий. Из них приблизительно 150 калорий приходится на белки, 250 – на углеводы и 500-600 – на жиры. Количество пищи, потребляемое одновременно с пероральным приемом соединения А должно быть достаточным, чтобы увеличились биологическая доступность и степень воздействия соединения А у данного индивида.

В некоторых воплощениях данного изобретения пероральное введение соединения А нуждающемуся в том человеку согласно изложенным в настоящем описании способам и применениям осуществляется в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него. В некоторых вариантах пероральное введение соединения А осуществляется в период времени от около 60, 45, 30, 25, 20, 15, 10 или 5 минут перед приемом пищи до около 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225 или 240 после него. В некоторых вариантах соединение А вводится одновременно с приемом пищи или не более чем через 15 минут после него.

В некоторых воплощениях данного изобретения в результате перорального введения соединения А нуждающемуся в том человеку согласно изложенным в настоящем описании способам и применениям увеличиваются показатели C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$ для соединения А по сравнению с тем, когда такое же количество соединения А данный индивид принимает перорально натощак. В некоторых воплощениях данного изобретения в результате перорального приема соединения А у человека увеличивается показатель St_{max} для соединения А по сравнению с тем, когда такое же количество соединения А данный индивид принимает перорально натощак. В некоторых вариантах пероральное введение соединения А приводит к увеличению AUC_{inf} по сравнению с приемом натощак. В некоторых вариантах пероральное введение соединения А приводит к увеличению T_{max} по сравнению с приемом натощак. В некоторых вариантах пероральное введение соединения А приводит к увеличению $t^{1/2}_{\lambda z}$ по сравнению с приемом натощак. В некоторых вариантах пероральное введение соединения А приводит к увеличению St_{max} и AUC_{inf} по сравнению с приемом натощак. В некоторых вариантах пероральное введение соединения А приводит к увеличению St_{max} и T_{max} по сравнению с приемом натощак. В некоторых вариантах пероральное введение соединения А приводит к увеличению St_{max} и $t^{1/2}_{\lambda z}$ по сравнению с приемом натощак. В некоторых вариантах пероральное введение соединения А приводит к увеличению AUC_{inf} и T_{max} по сравнению с приемом натощак. В некоторых вариантах пероральное введение соединения А приводит к увеличению AUC_{inf}

и $t^{1/2}_{\lambda z}$ по сравнению с приемом натошак. В некоторых вариантах пероральное введение соединения А приводит к увеличению T_{\max} и $t^{1/2}_{\lambda z}$ по сравнению с приемом натошак. В некоторых вариантах пероральное введение соединения А приводит к увеличению C_{\max} , AUC_{inf} , и T_{\max} по сравнению с приемом натошак. В некоторых вариантах пероральное введение соединения А приводит к увеличению C_{\max} , AUC_{inf} , и $t^{1/2}_{\lambda z}$ по сравнению с приемом натошак. В некоторых вариантах пероральное введение соединения А приводит к увеличению C_{\max} , T_{\max} , и $t^{1/2}_{\lambda z}$ по сравнению с приемом натошак. В некоторых вариантах пероральное введение соединения А приводит к увеличению AUC_{inf} , T_{\max} , и $t^{1/2}_{\lambda z}$ по сравнению с приемом натошак. В некоторых вариантах пероральное введение соединения А приводит к увеличению C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} , и $t^{1/2}_{\lambda z}$ по сравнению с приемом натошак.

В некоторых воплощениях данного изобретения в результате перорального введения соединения А нуждающемуся в том человеку согласно изложенным в настоящем описании способам и применениям увеличивается показатель C_{\max} для соединения А по сравнению с тем, когда такое же количество соединения А данный индивид принимает перорально натошак. В некоторых вариантах увеличение C_{\max} составляет по меньшей мере 50%, например по меньшей мере 60%, 75%, 85%, 100%, 125%, 150%, 200%, 250% или 300%. В некоторых вариантах увеличение C_{\max} составляет по меньшей мере 100%, 150% или 200%, например по меньшей мере 100%. В некоторых вариантах увеличение C_{\max} может варьировать от около 50% до около 500%, например от около 50% до около 400%, от около 60% до около 350%, от около 70% до около 300%, от около 80% до около 250% или от около 100% до около 200%, например от около 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% до около 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450% или 500%, в том числе около или по меньшей мере около 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190% или 200%.

В одном из воплощений настоящего описания отношение значения C_{\max} после перорального введения человеку соединения А во время или после приема пищи к значению этого показателя после перорального введения соединения А натошак превышает 1,2. В некоторых воплощениях данного изобретения указанное отношение превышает 1,3; превышает 1,5; превышает 2,0; превышает 2,5; превышает 3,0; превышает 3,5; превышает 4,0; превышает 4,5; превышает 5,0; превышает 5,5; превышает 6,0 или превышает 6,5.

В некоторых воплощениях данного изобретения C_{\max} для соединения А увеличивается до по меньшей мере 40 нг/мл. В некоторых вариантах C_{\max} для соединения А увеличивается от 20 нг/мл до около 200 нг/мл, например от около 25 до около 200 нг/мл,

от около 30 до около 200 нг/мл, от около 35 до около 200 нг/мл, от около 40 до около 175 нг/мл, от около 40 до около 150 нг/мл, от около 40 до около 125 нг/мл, от около 40 до около 100 нг/мл, от около 40 до около 90 нг/мл, от около 40 до около 80 нг/мл, от около 40 до около 70 нг/мл, от около 40 до около 60 нг/мл, от от около 40 до около 50 нг/мл, например около 40 нг/мл, 41 нг/мл, 42 нг/мл, 43 нг/мл, 44 нг/мл, 45 нг/мл, 46 нг/мл, 47 нг/мл, 48 нг/мл, 49 нг/мл, 50 нг/мл, 51 нг/мл, 52 нг/мл, 53 нг/мл, 54 нг/мл, 55 нг/мл, 56 нг/мл, 57 нг/мл, 58 нг/мл, 59 нг/мл, 60 нг/мл, 61 нг/мл, 62 нг/мл, 63 нг/мл, 64 нг/мл, 65 нг/мл, 66 нг/мл, 67 нг/мл, 68 нг/мл, 69 нг/мл, 70 нг/мл, 71 нг/мл, 72 нг/мл, 73 нг/мл, 74 нг/мл, 75 нг/мл, 76 нг/мл, 77 нг/мл, 78 нг/мл, 79 нг/мл, 80 нг/мл, 81 нг/мл, 82 нг/мл, 83 нг/мл, 84 нг/мл, 85 нг/мл, 86 нг/мл, 87 нг/мл, 88 нг/мл, 89 нг/мл, 90 нг/мл, 91 нг/мл, 92 нг/мл, 93 нг/мл, 94 нг/мл, 95 нг/мл, 96 нг/мл, 97 нг/мл, 98 нг/мл, 99 нг/мл, от 100 нг/мл.

В некоторых воплощениях данного изобретения в результате перорального введения соединения А нуждающемуся в том человеку согласно изложенным в настоящем описании способам увеличивается показатель AUC_{inf} для соединения А по сравнению с тем, когда такое же количество соединения А данный индивид принимает перорально натощак. В некоторых вариантах увеличение AUC_{inf} составляет по меньшей мере 50%, например по меньшей мере 60%, 75%, 85%, 100%, 125%, 150%, 200% или 250%. В некоторых вариантах увеличение AUC_{inf} составляет по меньшей мере 75% или 100%. В некоторых вариантах увеличение AUC_{inf} может варьировать от около 50% до около 500%, например от около 50% до около 400%, от около 60% до около 350%, от около 70% до около 300%, от около 80% до около 250% или от около 100% до около 200%, например от около 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% до около 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450% или 500%, в том числе около или по меньшей мере около 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190% или 200%.

В некоторых воплощениях данного изобретения отношение значения AUC_{inf} после перорального введения человеку соединения А во время или после приема пищи к значению этого показателя после перорального введения соединения А натощак превышает 1,2. В некоторых воплощениях данного изобретения указанное отношение превышает 1,3; превышает 1,5; превышает 1,8; превышает 2,0; превышает 2,5; превышает 3,0; превышает 3,5; превышает 4,0; превышает 4,5; превышает 5,0; превышает 5,5; превышает 6,0 или превышает 6,5.

В одном из воплощений настоящего описания отношение значения AUC после перорального введения человеку соединения А во время или после приема пищи к значению этого показателя после перорального введения соединения А натощак

превышает 1,2. В некоторых воплощениях данного изобретения указанное отношение превышает 1,3; превышает 1,5; превышает 1,8; превышает 2,0; превышает 2,5; превышает 3,0; превышает 3,5; превышает 4,0; превышает 4,5; превышает 5,0; превышает 5,5; превышает 6,0 или превышает 6,5.

В некоторых воплощениях данного изобретения значение AUC_{inf} для соединения А увеличивается по меньшей мере до 2500 нг·ч·мл⁻¹. В некоторых вариантах значение AUC_{inf} для соединения А увеличивается от около 2000 нг·ч·мл⁻¹ до около 5000 нг·ч·мл⁻¹, например от около 2500 до около 5000 нг·ч·мл⁻¹, от около 2500 до около 4500 нг·ч·мл⁻¹, от около 2500 до около 4250 нг·ч·мл⁻¹, от около 2500 до около 4000 нг·ч·мл⁻¹, от около 2500 до около 3750 нг·ч·мл⁻¹, от около 2500 до около 3500 нг·ч·мл⁻¹, от около 2500 до около 3250 нг·ч·мл⁻¹, от около 2500 до около 3000 нг·ч·мл⁻¹, или от около 2500 до около 2750 нг·ч·мл⁻¹, например около 2500 нг·ч·мл⁻¹, 2600 нг·ч·мл⁻¹, 2700 нг·ч·мл⁻¹, 2800 нг·ч·мл⁻¹, 2900 нг·ч·мл⁻¹, 3000 нг·ч·мл⁻¹, 3100 нг·ч·мл⁻¹, 3200 нг·ч·мл⁻¹, 3300 нг·ч·мл⁻¹, 3400 нг·ч·мл⁻¹, 3500 нг·ч·мл⁻¹, 3600 нг·ч·мл⁻¹, 3700 нг·ч·мл⁻¹, 3800 нг·ч·мл⁻¹, 3900 нг·ч·мл⁻¹, 4000 нг·ч·мл⁻¹, 4100 нг·ч·мл⁻¹, 4200 нг·ч·мл⁻¹, 4300 нг·ч·мл⁻¹, 4400 нг·ч·мл⁻¹, 4500 нг·ч·мл⁻¹, 4600 нг·ч·мл⁻¹, 4700 нг·ч·мл⁻¹, 4800 нг·ч·мл⁻¹, 4900 нг·ч·мл⁻¹ или 5000 нг·ч·мл⁻¹.

В некоторых воплощениях данного изобретения в результате перорального введения соединения А нуждающемуся в том человеку согласно изложенным в настоящем описании способам увеличивается показатель T_{max} для соединения А по сравнению с тем, когда такое же количество соединения А данный индивид принимает перорально натощак. В некоторых вариантах увеличение T_{max} составляет по меньшей мере 50%, например по меньшей мере 60%, 75%, 85%, 100%, 125%, 150%, 200% или 250%. В некоторых вариантах увеличение T_{max} составляет по меньшей мере 75% или 100%. В некоторых вариантах увеличение T_{max} варьирует по меньшей мере от около 50% до около 500%, например от около 50% до около 400%, от около 60% до около 350%, от около 70% до около 300%, от около 80% до около 250% или от около 100% до около 200%, например от около 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% до около 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, или 500%, в том числе около или по меньшей мере около 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, или 200%.

В некоторых воплощениях данного изобретения отношение значения T_{max} после перорального введения соединения А во время или после приема пищи к значению T_{max} после перорального введения соединения А натощак превышает 1,2. В некоторых воплощениях данного изобретения указанное отношение превышает 1,3, превышает 1,5,

превышает 1,8, превышает 2,0, превышает 2,5, превышает 3,0, превышает 3,5, превышает 4,0, превышает 4,5, превышает 5,0, превышает 5,5, превышает 6,0 или превышает 6,5.

В некоторых воплощениях данного изобретения значение T_{\max} для соединения А увеличивается по меньшей мере до 3,25 ч. В некоторых вариантах T_{\max} для соединения А увеличивается до значения от 3 ч до около 15 ч, например от около 3,25 ч до около 15 ч, от около 3,25 ч до около 14,5 ч, от около 3,25 ч до около 14 ч, от около 3,25 ч до около 13,5 ч, от около 3,25 ч до около 13 ч, от около 3,25 ч до около 12,5 ч, от около 3,25 ч до около 12 ч, от около 3,25 ч до около 11,5 ч, от около 3,25 ч до около 11 ч, от около 3,25 ч до около 10,5 ч, от около 3,25 ч до около 10 ч, от около 3,25 ч до около 9,5 ч, от около 3,25 ч до около 9 ч, от около 3,25 ч до около 8,5 ч, от около 3,25 ч до около 8 ч, от около 3,25 ч до около 7,5 ч, от около 3,25 ч до около 7 ч, от около 3,25 ч до около 6,5 ч, от около 3,25 ч до около 6 ч, от около 3,25 ч до около 5,5 ч, от около 3,25 ч до около 5 ч или от около 3,25 ч до около 4,5 ч, например около 3,25 ч, 3,5 ч, 3,75 ч, 4 ч, 4,25 ч, 4,5 ч, 4,75 ч, 5 ч, 5,25 ч, 5,5 ч, 5,75 ч, 6 ч, 6,25 ч, 6,5 ч, 6,75 ч, 7 ч, 7,25 ч, 7,5 ч, 7,75 ч, 8 ч, 8,25 ч, 8,5 ч, 8,75 ч, 9 ч, 9,25 ч, 9,5 ч, 9,75 ч или 10 ч.

В некоторых воплощениях данного изобретения в результате перорального введения соединения А нуждающемуся в том человеку согласно изложенным в настоящем описании способам показатель $t^{1/2\lambda z}$ для соединения А увеличивается по сравнению с тем, когда такое же количество соединения А данный индивид принимает перорально натощак, по меньшей мере на 40% или 50%, например по меньшей мере на 60%, 75%, или 100%. В некоторых вариантах увеличение $t^{1/2\lambda z}$ составляет по меньшей мере 75%. В некоторых вариантах увеличение $t^{1/2\lambda z}$ варьирует от около 50% до около 500%, например от около 50% до около 400%, от около 60% до около 350%, от около 70% до около 300%, от около 80% до около 250% или от около 100% до около 200%, например от около 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% до около 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450% или 500%, в том числе около или по меньшей мере около 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190% или 200%.

В некоторых воплощениях данного изобретения отношение значения $t^{1/2\lambda z}$ после перорального введения соединения А во время или после приема пищи к значению T_{\max} после перорального введения соединения А натощак превышает 1,2. В некоторых воплощениях данного изобретения указанное отношение превышает 1,3, превышает 1,5, превышает 1,8, превышает 2,0, превышает 2,5, превышает 3,0, превышает 3,5, превышает 4,0, превышает 4,5, превышает 5,0, превышает 5,5, превышает 6,0 или превышает 6,5.

В некоторых воплощениях данного изобретения значение $t^{1/2\lambda z}$ для соединения А

увеличивается по меньшей мере до 3,25 ч. В некоторых вариантах $t_{1/2\lambda z}$ для соединения А увеличивается до значения от 100 ч до около 500 ч, например от около 110 ч до около 500 ч, от около 120 ч до около 500 ч, от около 130 ч до около 500 ч, от около 130 ч до около 490 ч, от около 130 ч до около 480 ч, от около 130 ч до около 470 ч, от около 130 ч до около 460 ч, от около 130 ч до около 450 ч, от около 130 ч до около 440 ч, от около 130 ч до около 430 ч, от около 130 ч до около 420 ч, от около 130 ч до около 410 ч, от около 130 ч до около 400 ч, от около 130 ч до около 390 ч, от около 130 ч до около 380 ч, от около 130 ч до около 370 ч, от около 130 ч до около 360 ч, от около 130 ч до около 350 ч, от около 130 ч до около 340 ч, от около 130 ч до около 330 ч, от около 130 ч до около 320 ч, от около 130 ч до около 310 ч, от около 130 ч до около 300 ч, от около 130 ч до около 290 ч, от около 130 ч до около 280 ч, от около 130 ч до около 270 ч, от около 130 ч до около 260 ч, от около 130 ч до около 250 ч, от около 130 ч до около 240 ч, от около 130 ч до около 230 ч, от около 130 ч до около 220 ч, от около 130 ч до около 210 ч, от от около 130 ч до около 200 ч, например около 130 ч, 140 ч, 150 ч, 160 ч, 170 ч, 180 ч, 190 ч, 200 ч, 210 ч, 220 ч, 230 ч, 240 ч, 250 ч, 260 ч, 270 ч, 280 ч, 290 ч, 300 ч, 310 ч, 320 ч, 330 ч, 340 ч, 350 ч, 360 ч, 370 ч, 380 ч, 390 ч или 400 ч.

В одном из воплощений данного изобретения предлагается лекарственная форма в виде отдельных единиц дозы, пригодная для перорального введения. Уровень дозирования составляет от около 0,05 мг/кг до около 2,0 мг/кг. Более частные примеры уровня дозирования в предлагаемой лекарственной форме включают 0,05 мг/кг, 0,10 мг/кг, 0,20 мг/кг, 0,30 мг/кг, 0,40 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,80 мг/кг, 0,90 мг/кг, 1,0 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 и 2,0 мг/кг. В некоторых вариантах способ по данному изобретению включает пероральное введение соединения А в дозе 0,1-1,0 мг/кг. В некоторых вариантах способ по данному изобретению включает пероральное введение соединения А в дозе 0,2-0,5 мг/кг.

В некоторых воплощениях данного изобретения описанные в настоящем документе способы и применения, например способ лечения или применение при лечении судорожного расстройства у нуждающихся в том людей, осуществляются путем перорального приема индивидом соединения А в количестве 2-200 мг. Например, такой метод включает пероральный прием соединения А в количестве около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг, около

25 мг, около 26 мг, около 27 мг, около 29 мг, около 30 мг, около 31 мг, около 32 мг, около 33 мг, около 34 мг, около 35 мг, около 36 мг, около 37 мг, около 38 мг, около 39 мг, около 40 мг, около 41 мг, около 42 мг, около 43 мг, около 44 мг, около 45 мг, около 46 мг, около 47 мг, около 48 мг, около 49 мг, около 50 мг, около 51 мг, около 52 мг, около 53 мг, около 54 мг, около 55 мг, около 56 мг, около 57 мг, около 58 мг, около 59 мг, около 60 мг, около 61 мг, около 62 мг, около 63 мг, около 64 мг, около 65 мг, около 66 мг, около 67 мг, около 68 мг, около 69 мг, около 70 мг, около 71 мг, около 72 мг, около 73 мг, около 74 мг, около 75 мг, около 76 мг, около 77 мг, около 78 мг, около 79 мг, около 80 мг, около 81 мг, около 82 мг, около 83 мг, около 84 мг, около 85 мг, около 86 мг, около 87 мг, около 88 мг, около 89 мг, около 90 мг, около 91 мг, около 92 мг, около 93 мг, около 94 мг, около 95 мг, около 96 мг, около 97 мг, около 98 мг, около 99 мг, около 100 мг, около 101 мг, около 102 мг, около 103 мг, около 104 мг, около 105 мг, около 106 мг, около 107 мг, около 108 мг, около 109 мг, около 110 мг, около 111 мг, около 112 мг, около 113 мг, около 114 мг, около 115 мг, около 116 мг, около 117 мг, около 118 мг, около 119 мг, около 120 мг, около 121 мг, около 122 мг, около 123 мг, около 124 мг, около 125 мг, около 126 мг, около 127 мг, около 129 мг, около 130 мг, около 131 мг, около 132 мг, около 133 мг, около 134 мг, около 135 мг, около 136 мг, около 137 мг, около 138 мг, около 139 мг, около 140 мг, около 141 мг, около 142 мг, около 143 мг, около 144 мг, около 145 мг, около 146 мг, около 147 мг, около 148 мг, около 149 мг, около 150 мг, около 151 мг, около 152 мг, около 153 мг, около 154 мг, около 155 мг, около 156 мг, около 157 мг, около 158 мг, около 159 мг, около 160 мг, около 161 мг, около 162 мг, около 163 мг, около 164 мг, около 165 мг, около 166 мг, около 167 мг, около 168 мг, около 169 мг, около 170 мг, около 171 мг, около 172 мг, около 173 мг, около 174 мг, около 175 мг, около 176 мг, около 177 мг, около 178 мг, около 179 мг, около 180 мг, около 181 мг, около 182 мг, около 183 мг, около 184 мг, около 185 мг, около 186 мг, около 187 мг, около 188 мг, около 189 мг, около 190 мг, около 191 мг, около 192 мг, около 193 мг, около 194 мг, около 195 мг, около 196 мг, около 197 мг, около 198 мг, около 199 мг или около 200 мг. В некоторых вариантах перорально вводится 5 - 50 мг соединения А. В некоторых вариантах перорально вводится 10, 20 или 25 мг соединения А. В некоторых вариантах перорально вводится 20 мг соединения А. В некоторых вариантах перорально вводится по меньшей мере 20 мг соединения А.

В некоторых воплощениях данного изобретения описанные в настоящем документе способы и применения, например способ лечения или применение при лечении судорожного расстройства у нуждающихся в том людей, осуществляются путем перорального приема индивидом соединения А в количестве 5 - 1000 мг соединения А в

сутки, например 5 - 500 мг/сут или 5 - 250 мг/сут. Например, такой метод включает пероральный прием соединения А в количестве около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг, около 140 мг, около 145 мг, около 150 мг, около 155 мг, около 160 мг, около 165 мг, около 170 мг, около 175 мг, около 180 мг, около 185 мг, около 190 мг, около 195 мг, около 200 мг, около 205 мг, около 210 мг, около 215 мг, около 220 мг, около 225 мг, около 230 мг, около 235 мг, около 240 мг, около 245 мг, около 250 мг, около 255 мг, около 260 мг, около 265 мг, около 270 мг, около 275 мг, около 280 мг, около 285 мг, около 290 мг, около 295 мг, около 300 мг, около 305 мг, около 310 мг, около 315 мг, около 320 мг, около 325 мг, около 330 мг, около 335 мг, около 340 мг, около 345 мг, около 350 мг, около 355 мг, около 360 мг, около 365 мг, около 370 мг, около 375 мг, около 380 мг, около 385 мг, около 390 мг, около 395 мг, около 400 мг, около 405 мг, около 410 мг, около 415 мг, около 420 мг, около 425 мг, около 430 мг, около 435 мг, около 440 мг, около 445 мг, около 450 мг, около 455 мг, около 460 мг, около 465 мг, около 470 мг, около 475 мг, около 480 мг, около 485 мг, около 490 мг, около 495 мг, около 500 мг или около 1000 мг в сутки. В некоторых вариантах перорально вводится 10-200 мг соединения А в сутки, например от 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 мг/сут до 75, 100, 125, 150, 175 или 200 мг/сут, в том числе 20 - 150 м/сут.. В некоторых вариантах перорально вводится 50, 75, 100 или 125 мг соединения А в сутки, например 100 мг/сут.

В некоторых случаях указанные выше суточные дозы соединения А вводятся перорально по частям в несколько приемов, например два, три, четыре или пять раз в день. Например, суточная доза 100 мг вводится в четыре приема по 25 мг, распределенных в течении дня.

В некоторых воплощениях данного изобретения указанные выше суточные дозы соединения А вводятся в один прием. Например, один раз в сутки человек принимает от около 5, 10, 15, 20, 25 или 30 мг до около 50, 65, 75, 100, 125 или 150 мг соединения А, включая 10-25 мг, 10-30 мг и 10-40 мг в сутки в один прием, например 10-25 мг/сут в один прием.

В некоторых воплощениях данного изобретения описанные в настоящем документе способы и применения, включающие использование указанной здесь суточной дозировки, позволяют достичь равновесного состояния соединения А в организме за 6-9 суток, например через 1 неделю или около того.

В некоторых случаях данным изобретением предлагается способ увеличения содержания соединения А в сыворотке крови человека, нуждающегося в лечении этим веществом, включающий пероральное введение соединения А данному индивиду во время или после еды или в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него. В сходных воплощениях данного изобретения предлагается соединение А для использования при увеличении содержания соединения А в сыворотке крови человека, нуждающегося в лечении этим веществом, причем соединение А вводится данному индивиду перорально во время или после еды или в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него.

В одном из воплощений данного изобретения предлагается введение соединения А, например для лечения судорожного расстройства, при котором было бы полезно повысить вероятность открытого состояния калиевых каналов Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3). Соединение А является активатором каналы Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3). В некоторых воплощениях настоящего описания предлагается способ активации калиевых каналов Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) у нуждающихся в том людей, включающий введение в организм человека некоторого количества соединения А. В сходных воплощениях данного изобретения предлагается соединение А для использования при активации калиевых каналов Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) у нуждающихся в том людей.

В некоторых воплощениях настоящего описания предлагается способ лечения, ослабления или предотвращения заболевания, расстройства или состояния, на которое влияет изменение функционирования по меньшей мере одного калиевого канала, выбираемого из каналов Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 (KCNQ4) и Kv7.5 (KCNQ5), у нуждающихся в том людей путем, например, активации одного или более из указанных калиевых каналов; указанный способ включает пероральное введение в организм соединения А при необходимости во время или после еды или в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него. В сходных воплощениях настоящего описания предлагается соединение А для использования при лечении, ослаблении или предотвращении заболевания, расстройства или состояния, на которое влияют изменения функционирования по меньшей мере одного калиевого канала, выбираемого из каналов Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 и Kv7.5 у нуждающихся в том людей, путем, например, активации одного или более из указанных калиевых каналов, причем соединение А вводится человеку перорально при необходимости во время или после еды или в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него. В некоторых воплощениях данного изобретения пероральное введение соединения А не приводит к активации калиевого

канала Kv7.1 (KCNQ1). Иными словами, в некоторых случаях соединение А действует избирательно в отношении одного или более калиевых каналов из числа Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 и Kv7.5, а также Kv7.1.

В некоторых воплощениях данного изобретения пероральное введение соединения А нуждающемуся в том человеку согласно способам, описанным в настоящем документе, приводит к увеличению пассивного порога моторного ответа (RMT) или активного порога моторного ответа (AMT). В некоторых воплощениях данного изобретения увеличение RMT или AMT пропорционально концентрации соединения А в плазме крови. В некоторых воплощениях данного изобретения пероральное введение соединения А нуждающемуся в том человеку приводит к снижению кортико-спинальной или кортикальной возбудимости, измеренной методом транскраниальной магнитной стимуляции (TMS).

В некоторых воплощениях настоящего описания предлагается способ перорального введения соединения А человеку, у которого понижен пассивный порог моторного ответа (RMT) или активный порог моторного ответа (AMT) по сравнению со средними для людей значениями; указанный способ включает пероральное введение соединения А при необходимости во время или после еды или в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после него, в результате чего у индивида с пониженным RMT или AMT этот показатель увеличивается.

В некоторых воплощениях данного изобретения пероральное введение соединения А человеку согласно способам и применениям, описанным в настоящем документе, приводит к изменению потенциалов, вызванных транскраниальной магнитной стимуляцией (TMS-вызванных потенциалов) в сочетании с электроэнцефалографией (EEG) и снижению кортикальной возбудимости. В некоторых вариантах при определенных концентрациях соединения А в плазме крови (например, 50 нг/мл или больше) наблюдается уменьшение (по сравнению с плацебо) амплитуды одного или более ранних компонентов потенциалов, вызванных транскраниальной магнитной стимуляцией (TEP), включая возникающие через 15 - 35 мс (N15-P25), 45 мс (N45) или 180 мс (P180) после магнитного импульса (например на 50% или более). В некоторых вариантах через 2, 4 и 6 часов после введения дозы соединения А уменьшается (по сравнению с плацебо) амплитуда одного или более ранних компонентов TMS-вызванных потенциалов, включая возникающие через 15 - 35 мс (N15-P25), 45 мс (N45) или 180 мс (P180) после магнитного импульса (например на 30% или более).

В некоторых воплощениях данного изобретения пероральное введение соединения

А человеку согласно способам и применениям, описанным в настоящем документе, приводит к изменению индуцированных при транскраниальной магнитной стимуляции колебаний электрического потенциала (осцилляций) и последующей осцилляторной активности. В некоторых вариантах при определенных концентрациях соединения А в плазме крови (например, 50 нг/мл или больше) наблюдается сокращение (на 40% или более по сравнению с плацебо) индуцированной TMS ранней (30-390 мс после стимула - магнитного импульса) осцилляции в тета-диапазоне (4-7 Гц) или осцилляции (220-400 мс после стимула) в альфа-диапазоне (8-12 Гц) и/или увеличение (на 40% или более по сравнению с плацебо) мощности осцилляции (220-310 мс после стимула) в бета-диапазоне (13-30 Гц). В некоторых вариантах через 2 часа после введения дозы соединения А наблюдается сокращение (на 30% и более по сравнению с плацебо) индуцированной магнитным стимулом ранней осцилляции в тета-диапазоне. В некоторых вариантах через 4 часа после введения дозы соединения А наблюдается сокращение (на 30% и более по сравнению с плацебо) индуцированной магнитным стимулом осцилляции в альфа-диапазоне. В некоторых вариантах через 6 часов после введения дозы соединения А наблюдается сокращение (на 30% и более по сравнению с плацебо) индуцированной магнитным стимулом осцилляции в тета-диапазоне.

В некоторых воплощениях данного изобретения пероральное введение соединения А человеку согласно способам и применениям, описанным в настоящем документе, приводит к изменению фоновой электроэнцефалограммы (EEG покоя). В некоторых вариантах при определенных концентрациях соединения А в плазме крови (например, 50 нг/мл или больше) наблюдается увеличение (например, на 50% или более по сравнению с плацебо) мощности электрической активности в одном или более диапазонах частот дельта, тета или бета. В некоторых вариантах через 2, 4 и 6 часов после введения соединения А наблюдается увеличение (например, на 40% или более по сравнению с плацебо) мощности электрической активности в одном или более диапазонах частот дельта, тета, бета или альфа.

В определенных воплощениях данного изобретения способы и применения, описанные в настоящем документе, предполагают введение соединения А человеку в виде фармацевтически приемлемой композиции для перорального введения, содержащей соединение А и один или более фармацевтически приемлемых носителей или иных эксципиентов. Количество соединения А в составе такой композиции соответствует одному или более из приведенных в настоящем документе вводимых человеку количеств соединения А. В некоторых воплощениях данного изобретения предлагаемая композиция

представлена лекарственной формой в виде отдельных разовых доз.

Примеры фармацевтически приемлемых композиций для перорального введения, содержащих соединение А, включают твердые лекарственные формы (например, таблетки, капсулы, таблетки для рассасывания, драже, гранулы, порошки, препараты в виде множества отдельных частиц и пленки) и жидкие составы (например, водные растворы, эликсиры, настойки, суспензии и дисперсии). В одном из воплощений данного изобретения предлагаемая фармацевтически приемлемая композиция для перорального введения, содержащая соединение А, включает суспензии для детей или грануляты. В таких препаратах соединение А может содержаться во всех приведенных выше количествах, например одна капсула может содержать 5, 10, 15, 10, 25, 30 или 35 мг соединения А.

В другом воплощении данного изобретения предлагаются наборы для перорального введения соединения А во время или после еды с целью увеличения биологической доступности и степени воздействия соединения А при пероральном применении. Такие наборы включают некоторое количество препарата, содержащего соединение А, в виде отдельных разовых доз и инструкции по его пероральному приему во время или после еды.

В одном из воплощений настоящего описания в результате перорального введения терапевтически эффективного количества соединения А увеличиваются максимальная концентрация соединения А в плазме крови (C_{\max}) и его воздействие, оцениваемое по площади под кривой концентрация-время (AUC) по сравнению со значениями этих показателей при пероральном введении соединения А натощак.

В одном из воплощений настоящего описания отношение значения C_{\max} после перорального введения терапевтически эффективного количества соединения А во время или после еды к значению этого показателя после перорального введения такого же количества соединения А натощак превышает 1,3.

В одном из воплощений настоящего описания отношение значения AUC после перорального введения терапевтически эффективного количества соединения А во время или после еды к значению этого показателя после перорального введения такого же количества соединения А натощак превышает 1,3.

В одном из воплощений настоящего описания терапевтически эффективное количество соединения А составляет от около 0,05 мг/кг до около 2 мг/кг.

В некоторых описанных в настоящем документе воплощениях данного изобретения результаты применения перорального введения соединения А человеку

сравнивали с введением этого вещества натошак; аналогично, можно проводить сравнение с пероральным введением соединения А таким образом, что человек не принимает пищу в период от около 4 часов перед введением соединения А до 4 часов после введения, например от около 4, 3, 2, 1.5, 1 или 0,5 часов перед пероральным введением соединения до около 0,5; 1; 1,5; 2; 3 или 4 часов после перорального введения соединения А.

В некоторых воплощениях данного изобретения судорожное расстройство, подлежащее лечению, описанному в настоящем документе, выбирают из следующих расстройств: парциальный (фокальный, локальный) эпилептический припадок, фотогенная эпилепсия, самопроизвольный обморок, инкурабельная или фармакорезистентная эпилепсия, синдром Ангельмана, доброкачественная эпилепсия с пиками в центрально-височной области, синдром, обусловленный мутацией в гене циклин-зависимой киназы 5 (CDKL5), детская и юношеская абсансная эпилепсия, синдром Драве, лобная эпилепсия, синдром дефицита транспортера глюкозы 1-го типа., гипоталамическая гамартома, младенческие судороги/синдром Веста, ювенильная миоклоническая эпилепсия, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Леннокса-Гасто (LGS), эпилепсия с миоклоническими абсансами, синдром Отахара, синдром Панайотопулоса, эпилепсия, обусловленная мутацией в гене протокадерина 19 (PCDH19), прогрессирующая миоклоническая эпилепсия, синдром Расмуссена, синдром кольцевой хромосомы 20, рефлекторная эпилепсия, височная эпилепсия, прогрессирующая миоклоническая эпилепсия Лафора, нейрокутаные синдромы, комплекс туберозного склероза, эпилептическая энцефалопатия с ранним дебютом (в том числе детская), генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (GEFS+), синдром Ретта, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, аутизм, атаксия, гипотония и пароксизмальные дискинезии. В некоторых воплощениях данного изобретения термин «судорожное расстройство» относится к парциальным (называемым также фокальными или локальными) эпилептическим припадкам.

В настоящем документе описаны также дополнительные воплощения данного изобретения и примеры. Эти воплощения и примеры носят иллюстративный характер и не ограничивают объем изобретения, определяемый его формулой.

4.3. Пронумерованные воплощения

Воплощение 1. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с дисфункцией калиевых каналов Kv7, у нуждающихся в этом лечении индивидов, который включает введение больному терапевтически эффективного количества соединения А пероральным путем во время или после еды, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом.

Воплощение 2. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с дисфункцией калиевых каналов Kv7, у нуждающихся в этом лечении индивидов, который включает введение больному терапевтически эффективного количества соединения А пероральным путем в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после приема пищи, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом.

Воплощение 3. Способ по воплощению 1 или 2, который повышает вероятность открытого состояния калиевых каналов Kv7.

Воплощение 4. Способ по воплощению 3, в котором калиевый канал Kv7 выбирают из одного или более каналов Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 и Kv7.5.

Воплощение 5. Способ по воплощению 4, который является избирательным в отношении активации калиевых каналов Kv7, выбираемых из одного или более каналов Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 и Kv7.5, а также Kv7.1.

Воплощение 6. Способ по любому из воплощений 1-5, в котором заболевание, расстройство или состояние является судорожным расстройством.

Воплощение 7. Способ по воплощению 6, в котором судорожное расстройство является эпилепсией с фокальными приступами в дебюте заболевания.

Воплощение 8. Способ лечения судорожного расстройства у нуждающегося в том человека, включающий введение этому человеку некоторого количества соединения А пероральным путем во время или после еды, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, а вводимое количество указанного вещества достаточно для лечения судорожного расстройства у данного индивида.

Воплощение 9. Способ лечения судорожного расстройства у нуждающегося в том человека, включающий введение этому человеку некоторого количества соединения А пероральным путем в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после приема пищи, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, а вводимое количество указанного вещества достаточно для лечения судорожного расстройства у данного индивида.

Способ лечения судорожного расстройства у нуждающегося в том человека, включающий введение этому человеку некоторого количества соединения А пероральным путем во время или после еды, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, а вводимое количество соединения А составляет от 2 мг до 200 мг.

Воплощение 11. Способ лечения судорожного расстройства у нуждающегося в том

человека, включающий введение этому человеку некоторого количества соединения А пероральным путем в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после приема пищи, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, а вводимое количество соединения А составляет от 2 мг до 200 мг.

Воплощение 12. Способ лечения судорожного расстройства у нуждающегося в том человека, включающий введение соединения А в организм пероральным путем, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, а пероральное введение этого вещества указанному индивиду осуществляется во время или после еды.

Воплощение 13. Способ лечения судорожного расстройства у нуждающегося в том человека, включающий введение соединения А в организм пероральным путем, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, а пероральное введение этого вещества указанному индивиду осуществляется в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после приема пищи.

Воплощение 14. Способ перорального введения соединения А нуждающемуся в том человеку, в котором соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, а пероральное введение этого вещества указанному индивиду осуществляется во время или после еды.

Воплощение 15. Способ перорального введения соединения А нуждающемуся в том человеку, в котором соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, а пероральное введение этого вещества указанному индивиду осуществляется в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после приема пищи.

Воплощение 16. Способ по любому из воплощений 8-15, в котором возрастают один или более из показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$ для соединения А по сравнению с пероральным введением человеку такого же количества соединения А натощак.

Воплощение 17. Способ увеличения одного или более показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$ для соединения А у человека, принимающего это вещество перорально, который включает пероральное введение соединения А человеку во время или после еды, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом и в результате применения указанного способа увеличиваются один или более из показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$ для соединения А по сравнению с пероральным введением человеку такого же количества соединения А

натошак.

Воплощение 18. Способ увеличения одного или более показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$ для соединения А у человека, принимающего это вещество перорально, который включает пероральное введение соединения А человеку в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после приема пищи, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом и в результате применения указанного способа увеличиваются один или более из показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$ для соединения А по сравнению с пероральным введением человеку такого же количества соединения А натошак.

Воплощение 19. Способ перорального введения соединения А нуждающемуся в том человеку, включающий введение соединения А в организм пероральным путем во время или после еды, в котором соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, и в результате применения указанного способа увеличиваются один или более из показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$ для соединения А по сравнению с пероральным введением человеку такого же количества соединения А натошак.

Воплощение 20. Способ перорального введения соединения А нуждающемуся в том человеку, включающий введение соединения А в организм пероральным путем в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после приема пищи, в котором соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, и в результате применения указанного способа увеличиваются один или более из показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$ для соединения А по сравнению с пероральным введением человеку такого же количества соединения А натошак.

Воплощение 21. Способ снижения дозы соединения А, которое вводится нуждающемуся в том человеку пероральным путем в рамках схемы лечения, включающей пероральное введение сниженной дозы соединения А во время или после еды, причем соединения А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, а сниженная доза меньше, чем та доза, которая потребовалась бы для достижения таких же значений одного или более из показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t^{1/2}_{\lambda z}$ для соединения А при его пероральном введением данному индивиду натошак.

Воплощение 22. Способ снижения дозы соединения А, которое вводится нуждающемуся в том человеку пероральным путем в рамках схемы лечения, включающей пероральное введение сниженной дозы соединения А в период времени от 30 минут перед

приемом пищи до 2 часов после приема пищи, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, а сниженная доза меньше, чем та доза, которая потребовалась бы для достижения таких же значений одного или более из показателей C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} или $t^{1/2}_{LZ}$ для соединения А при его пероральном введении данному индивиду натошак.

Воплощение 23. Способ по любому из воплощений 16-22, в котором пероральное введение соединения А человеку приводит к увеличению показателя C_{max} для соединения А по сравнению с пероральным введением такого же количества этого вещества натошак.

Воплощение 24. Способ по воплощению 23, в котором отношение значения C_{max} для соединения А после его перорального введения к значению C_{max} после его перорального введения натошак превышает 1,3.

Воплощение 25. Способ по воплощению 23, в котором отношение значения C_{max} для соединения А после его перорального введения к значению C_{max} после его перорального введения натошак превышает 2.

Воплощение 26. Способ по воплощению 23, в котором отношение значения C_{max} для соединения А после его перорального введения к значению C_{max} после его перорального введения натошак превышает 3.

Воплощение 27. Способ по воплощению 23, в котором увеличение C_{max} для соединения А составляет по меньшей мере 50%.

Воплощение 28. Способ по воплощению 23, в котором увеличение C_{max} для соединения А составляет по меньшей мере 100%.

Воплощение 29. Способ по любому из воплощений 16-28, в котором пероральное введение соединения А человеку приводит к увеличению показателя AUC_{inf} для соединения А по сравнению с пероральным введением такого же количества этого вещества натошак.

Воплощение 30. Способ по воплощению 29, в котором отношение значения AUC_{inf} для соединения А после его перорального введения к значению AUC_{inf} после его перорального введения натошак превышает 1,3.

Воплощение 31. Способ по воплощению 29, в котором отношение значения AUC_{inf} для соединения А после его перорального введения к значению AUC_{inf} после его перорального введения натошак превышает 1,5.

Воплощение 32. Способ по воплощению 29, в котором отношение значения AUC_{inf} для соединения А после его перорального введения к значению AUC_{inf} после его перорального введения натошак превышает 1,8.

Воплощение 33. Способ по воплощению 29, в котором увеличение AUC_{inf} для соединения А составляет по меньшей мере 50%.

Воплощение 34. Способ по воплощению 29, в котором увеличение AUC_{inf} для соединения А составляет по меньшей мере 75%.

Воплощение 35. Способ по любому из воплощений 16-34, в котором пероральное введение соединения А человеку приводит к увеличению показателя T_{max} для соединения А по сравнению с пероральным введением такого же количества этого вещества натощак.

Воплощение 36. Способ по воплощению 35, в котором отношение значения T_{max} для соединения А после его перорального введения к значению T_{max} после его перорального введения натощак превышает 1,3.

Воплощение 37. Способ по воплощению 35, в котором отношение значения T_{max} для соединения А после его перорального введения к значению T_{max} после его перорального введения натощак превышает 1,8.

Воплощение 38. Способ по воплощению 35, в котором отношение значения T_{max} для соединения А после его перорального введения к значению T_{max} после его перорального введения натощак превышает 2.

Воплощение 39. Способ по воплощению 35, в котором увеличение T_{max} для соединения А составляет по меньшей мере 50%.

Воплощение 40. Способ по воплощению 35, в котором увеличение T_{max} для соединения А составляет по меньшей мере 75%.

Воплощение 41. Способ по любому из воплощений 16-40, в котором пероральное введение соединения А человеку приводит к увеличению показателя $t^{1/2}_{\lambda,z}$ для соединения А по сравнению с пероральным введением такого же количества этого вещества натощак.

Воплощение 42. Способ по воплощению 41, в котором отношение значения $t^{1/2}_{\lambda,z}$ для соединения А после его перорального введения к значению $t^{1/2}_{\lambda,z}$ после его перорального введения натощак превышает 1,2.

Воплощение 43. Способ по воплощению 41, в котором отношение значения $t^{1/2}_{\lambda,z}$ для соединения А после его перорального введения к значению $t^{1/2}_{\lambda,z}$ после его перорального введения натощак превышает 1,4.

Воплощение 44. Способ по воплощению 41, в котором увеличение $t^{1/2}_{\lambda,z}$ для соединения А составляет по меньшей мере 20%.

Воплощение 45. Способ по воплощению 41, в котором увеличение $t^{1/2}_{\lambda,z}$ для соединения А составляет по меньшей мере 35%.

Воплощение 46. Способ лечения судорожного расстройства у нуждающегося в том

человека, включающий пероральное введение соединения А в организм, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, а в результате применения этого способа один или более из фармакокинетических показателей для соединения А принимает следующие значения:

$$C_{\max} = \text{или} > 40 \text{ нг/мл};$$

$$AUC_{\text{inf}} = \text{или} > 2500 \text{ нг}\cdot\text{ч}\cdot\text{мл}^{-1}$$

$$T_{\max} = \text{или} > 3,25 \text{ ч или}$$

$$t_{1/2z} = \text{или} > 130 \text{ ч.}$$

Воплощение 47. Способ повышения пассивного порога моторного ответа (RMT) или активного порога моторного ответа (AMT) у нуждающегося в том человека, включающий пероральное введение некоторого количества соединения А в организм, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, а вводимое количество этого вещества достаточно для того, чтобы у данного индивида увеличился RMT или AMT.

Воплощение 48. Способ повышения пассивного порога моторного ответа (RMT) или активного порога моторного ответа (AMT) у нуждающегося в том человека, включающий пероральное введение некоторого количества соединения А в организм, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, а вводимое количество этого вещества составляет 2-200 мг.

Воплощение 49. Способ по воплощению 47 или 48, в котором повышения пассивного порога моторного ответа (RMT) или активного порога моторного ответа (AMT) пропорционально концентрации соединения А в плазме крови.

Воплощение 50. Способ снижения кортико-спинальной или кортикальной возбудимости у нуждающегося в том человека, включающий пероральное введение некоторого количества соединения А в организм, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, а вводимое количество этого вещества достаточно для того, чтобы у данного индивида уменьшилась кортико-спинальная или кортикальная возбудимость.

Воплощение 51. Способ снижения кортико-спинальной или кортикальной возбудимости у нуждающегося в том человека, включающий пероральное введение некоторого количества соединения А в организм, причем соединение А является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, а вводимое количество этого вещества составляет 2-200 мг.

Воплощение 52. Способ по любому из воплощений 1-7, включающий пероральное введение человеку соединения А в количестве 2-200 мг.

Воплощение 53. Способ по любому из воплощений 8-52, включающий пероральное введение человеку соединения А в количестве 2-100 мг.

Воплощение 54. Способ по воплощению 53, включающий пероральное введение человеку соединения А в количестве 5-50 мг.

Воплощение 55. Способ по воплощению 53, включающий пероральное введение человеку соединения А в количестве 10, 20 или 25 мг.

Воплощение 56. Способ по воплощению 53, включающий пероральное введение человеку соединения А в количестве 20 мг.

Воплощение 57. Способ по любому из воплощений 8-54, включающий пероральное введение человеку соединения А в количестве по меньшей мере 20 мг.

Воплощение 58. Способ по любому из воплощений 8-57, включающий пероральное введение человеку соединения А в количестве 5-500 мг в сутки.

Воплощение 59. Способ по воплощению 58, включающий пероральное введение человеку соединения А в количестве 20-150 мг в сутки.

Воплощение 60. Способ по воплощению 58, включающий пероральное введение человеку соединения А в количестве 100 мг в сутки.

Воплощение 61. Способ по любому из воплощений 1-60, включающий пероральное введение человеку соединения А в дозе 0,05-2,0 мг/кг.

Воплощение 62. Способ по воплощению 61, включающий пероральное введение человеку соединения А в дозе 0,1-1,0 мг/кг.

Воплощение 63. Способ по воплощению 61, включающий пероральное введение человеку соединения А в дозе 0,2-0,5 мг/кг.

Воплощение 64. Вещество для использования при лечении заболевания, расстройства или состояния, связанного с дисфункцией калиевых каналов Kv7, у нуждающегося в этом лечении человека, которое является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом и вводится указанному индивиду пероральным путем во время или после еды.

Воплощение 65. Вещество для использования при лечении заболевания, расстройства или состояния, связанного с дисфункцией калиевых каналов Kv7, у нуждающегося в этом лечении человека, которое является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом и вводится указанному индивиду пероральным путем в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после приема пищи.

Воплощение 66. Вещество для применения по воплощению 63 или 64, причем

способ по данному изобретению приводит к активации калиевых каналов Kv7.

Воплощение 67. Вещество для применения по воплощению 65, в котором калиевый канал Kv7 выбирают из одного или более каналов Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 и Kv7.5.

Воплощение 68. Вещество для применения по воплощению 66, причем способ по данному изобретению избирателен в отношении активации калиевого канала Kv7, выбираемого из одного или более Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 и Kv7.5, а также Kv7.1.

Воплощение 69. Вещество для применения по любому из воплощений 63-67, в котором заболевание, расстройство или состояние является судорожным расстройством..

Воплощение 70. Вещество для применения по воплощению 68, в котором судорожное расстройство является эпилепсией с фокальными приступами в дебюте заболевания.

Воплощение 71. Вещество для использования при лечении судорожного расстройства у нуждающегося том человека, которое является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом и вводится указанному индивиду пероральным путем во время или после еды.

Воплощение 72. Вещество для использования при лечении судорожного расстройства у нуждающегося том человека, которое является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом и вводится указанному индивиду пероральным путем в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после приема пищи.

Воплощение 73. Вещество для применения по воплощению 56 или 57, пероральное введение которого человеку приводит к увеличению значений одного или более из показателей C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} или $t^{1/2}_{λ,z}$ для этого вещества у данного индивида по сравнению со значениями этих показателей при пероральном приеме такого же количества этого вещества натощак.

Воплощение 74. Вещество для использования при увеличении значений одного или более из показателей C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} или $t^{1/2}_{λ,z}$ для этого вещества у человека, перорально принимающего это вещество, которое является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом и вводится указанному индивиду пероральным путем во время или после еды, в результате чего увеличиваются значения одного или более из показателей C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} или $t^{1/2}_{λ,z}$ для этого вещества у данного индивида по сравнению со значениями указанных показателей при пероральном приеме такого же количества этого вещества натощак.

Воплощение 75 Вещество для использования при увеличении значений одного или более из показателей C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} или $t^{1/2}_{λ,z}$ для этого вещества у человека, перорально

принимаящего это вещество, которое является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом и вводится указанному индивиду пероральным путем в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после приема пищи, в результате чего увеличиваются значения одного или более из показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t_{1/2\lambda z}$ для этого вещества у данного индивида по сравнению со значениями указанных показателей при пероральном приеме такого же количества этого вещества натощак.

Воплощение 76. Вещество для использования при снижении его дозы, которое вводится нуждающемуся в том человеку пероральным путем в рамках схемы лечения и является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, причем сниженная доза вводится перорально во время или после еды и она меньше, чем та доза, которая потребовалась бы для достижения таких же значений одного или более из показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t_{1/2\lambda z}$ для этого вещества при его пероральном введении данному индивиду натощак.

Воплощение 77. Вещество для использования при снижении его дозы, которое вводится нуждающемуся в том человеку пероральным путем в рамках схемы лечения и является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом, причем сниженная доза вводится перорально в период времени от 30 минут перед приемом пищи до 2 часов после приема пищи и она меньше, чем та доза, которая потребовалась бы для достижения таких же значений одного или более из показателей C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t_{1/2\lambda z}$ для этого вещества при его пероральном введении данному индивиду натощак.

Воплощение 78. Вещество для применения по любому из воплощений 73-77, в котором пероральное введение этого вещества человеку приводит к увеличению C_{\max} для этого вещества у данного индивида по сравнению со значением этого показателя при пероральном приеме такого же количества этого вещества натощак.

Воплощение 79. Вещество для применения по воплощению 78, в котором отношение значения C_{\max} после перорального приема этого вещества по данному изобретению к значению указанного показателя после перорального приема такого же количества этого вещества натощак превышает 1,3.

Воплощение 80. Вещество для применения по воплощению 78, в котором отношение значения C_{\max} после перорального приема этого вещества по данному изобретению к значению указанного показателя после перорального приема такого же количества этого вещества натощак превышает 2.

Воплощение 81. Вещество для применения по воплощению 78, в котором отношение значения C_{\max} после перорального приема этого вещества по данному изобретению к значению указанного показателя после перорального приема такого же количества этого вещества натошак превышает 3.

Воплощение 82. Вещество для применения по воплощению 78, в котором увеличение значения C_{\max} составляет по меньшей мере 50%.

Воплощение 83. Вещество для применения по воплощению 78, в котором увеличение значения C_{\max} составляет по меньшей мере 100%.

Воплощение 84. Вещество для применения по любому из воплощений 73-78, в котором пероральное введение этого вещества по данному изобретению человеку приводит к увеличению AUC_{inf} для этого вещества у данного индивида по сравнению со значением указанного показателя при пероральном приеме такого же количества этого вещества натошак.

Воплощение 85. Вещество для применения по воплощению 84, в котором отношение значения AUC_{inf} после перорального приема этого вещества по данному изобретению к значению указанного показателя после перорального приема такого же количества этого вещества натошак превышает 1,3.

Воплощение 86. Вещество для применения по воплощению 84, в котором отношение значения AUC_{inf} после перорального приема этого вещества по данному изобретению к значению указанного показателя после перорального приема такого же количества этого вещества натошак превышает 1,5.

Воплощение 87. Вещество для применения по воплощению 84, в котором отношение значения AUC_{inf} после перорального приема этого вещества по данному изобретению к значению указанного показателя после перорального приема такого же количества этого вещества натошак превышает 1,8.

Воплощение 88. Вещество для применения по воплощению 84, в котором увеличение значения AUC_{inf} составляет по меньшей мере 50%.

Воплощение 89. Вещество для применения по воплощению 84, в котором увеличение значения AUC_{inf} составляет по меньшей мере 75%.

Воплощение 90. Вещество для применения по любому из воплощений 73-89, в котором пероральное введение человеку этого вещества по данному изобретению приводит к увеличению T_{\max} для этого вещества у данного индивида по сравнению со значением указанного показателя при пероральном приеме такого же количества этого вещества натошак.

Воплощение 91. Вещество для применения по воплощению 90, в котором отношение значения T_{\max} после перорального приема этого вещества по данному изобретению к значению указанного показателя после перорального приема такого же количества этого вещества натошак превышает 1,3.

Воплощение 92. Вещество для применения по воплощению 90, в котором отношение значения T_{\max} после перорального приема этого вещества по данному изобретению к значению указанного показателя после перорального приема такого же количества этого вещества натошак превышает 1,8.

Воплощение 93. Вещество для применения по воплощению 90, в котором отношение значения T_{\max} после перорального приема этого вещества по данному изобретению к значению указанного показателя после перорального приема такого же количества этого вещества натошак превышает 2.

Воплощение 94. Вещество для применения по воплощению 75, в котором увеличение значения T_{\max} составляет по меньшей мере 50%.

Воплощение 95. Вещество для применения по воплощению 90, в котором увеличение значения T_{\max} составляет по меньшей мере 75%.

Воплощение 96. Вещество для применения по любому из воплощений 73-95, в котором пероральное введение человеку этого вещества по данному изобретению приводит к увеличению $t^{1/2}_{\lambda,z}$ для этого вещества у данного индивида по сравнению со значением указанного показателя при пероральном приеме такого же количества этого вещества натошак.

Воплощение 97. Вещество для применения по воплощению 96, в котором отношение значения $t^{1/2}_{\lambda,z}$ после перорального приема вещества по данному изобретению к значению указанного показателя после перорального приема такого же количества этого вещества натошак превышает 1,2.

Воплощение 98. Вещество для применения по воплощению 96, в котором отношение значения $t^{1/2}_{\lambda,z}$ после перорального приема вещества по данному изобретению к значению указанного показателя после перорального приема такого же количества этого вещества натошак превышает 1,4.

Воплощение 99. Вещество для применения по воплощению 96, в котором увеличение значения $t^{1/2}_{\lambda,z}$ составляет по меньшей мере 20%.

Воплощение 100. Вещество для применения по воплощению 96, в котором увеличение значения $t^{1/2}_{\lambda,z}$ составляет по меньшей мере 35%.

Воплощение 101. Вещество для использования при лечении судорожного

расстройства у нуждающегося в том человека, которое является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом и вводится в организм перорально, в результате чего один или более из фармакокинетических показателей для этого вещества принимает следующие значения:

C_{max} = или > 40 нг/мл;

AUC_{inf} = или > 2500 нг·ч·мл⁻¹

T_{max} = или $> 3,25$ ч или

$t_{1/2z}$ = или > 130 ч.

Воплощение 102. Вещество для использования при повышении пассивного порога моторного ответа (RMT) или активного порога моторного ответа (AMT) у нуждающегося в том человека, которое является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом и вводится в организм перорально.

Воплощение 103. Вещество для применения по воплощению 102, в котором повышение пассивного порога моторного ответа (RMT) или активного порога моторного ответа (AMT) пропорционально концентрации этого вещества в плазме крови.

Воплощение 104. Вещество для использования при снижении кортикоспинальной или кортикальной возбудимости у нуждающегося в том человека, которое является N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамидом и вводится в организм перорально.

Воплощение 105. Вещество для применения по любому из воплощений 64-89, которое вводится человеку в количестве 2-200 мг.

Воплощение 106. Вещество для применения по воплощению 105, которое вводится человеку в количестве 2-100 мг.

Воплощение 107. Вещество для применения по воплощению 105, которое вводится человеку в количестве 5-50 мг.

Воплощение 108. Вещество для применения по воплощению 105, которое вводится человеку в количестве 10, 20 или 25 мг.

Воплощение 109. Вещество для применения по воплощению 105, которое вводится человеку в количестве 20 мг.

Воплощение 110. Вещество для применения по любому из воплощений 64-107, которое вводится человеку в количестве по меньшей мере 20 мг.

Воплощение 111. Вещество для применения по любому из воплощений 64-110, которое вводится человеку в количестве 5-500 мг в сутки.

Воплощение 112. Вещество для применения по воплощению 111, которое вводится

человеку в количестве 20-150 мг в сутки.

Воплощение 113. Вещество для применения по воплощению 111, которое вводится человеку в количестве 100 мг в сутки.

Воплощение 114. Вещество для применения по любому из воплощений 64-113, которое вводится человеку в дозе 0,05-2,0 мг/кг.

Воплощение 115. Вещество для применения по воплощению 114, которое вводится человеку в дозе 0,1-1,0 мг/кг.

Воплощение 116. Вещество для применения по воплощению 114, которое вводится человеку в дозе 0,2-0,5 мг/кг.

4.4. Дополнительные пронумерованные воплощения

Воплощение 1а. Способ лечения судорожного расстройства у нуждающегося в том человека, включающий введение ему терапевтически эффективного количества соединения А пероральным путем во время или после еды.

Воплощение 2а. Способ по воплощению 1а, в котором пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения А человеку приводит к увеличению биологической доступности и степени воздействия соединения А по сравнению с этими параметрами при пероральном введении этого вещества натощак.

Воплощение 3а. Способ по воплощению 2а, в котором пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения А человеку приводит к увеличению максимальной концентрации этого вещества в плазме крови (C_{\max}) и степени его воздействия на организм, оцениваемому по площади под кривой концентрация-время (AUC) по сравнению с указанными показателями при пероральном введении соединения А натощак.

Воплощение 4а. Способ по воплощению 3а, в котором отношение значения C_{\max} после перорального введения терапевтически эффективного количества соединения А во время или после еды к значению указанного показателя после перорального введения терапевтически эффективного количества этого вещества натощак превышает 1,3.

Воплощение 5а. Способ по воплощению 3а, в котором отношение значения AUC после перорального введения терапевтически эффективного количества соединения А во время или после еды к значению указанного показателя после перорального введения терапевтически эффективного количества этого вещества натощак превышает 1,3.

Воплощение 6а. Способ по любому из воплощений 1а-5а, в котором терапевтически эффективное количество соединения А составляет от около 0,05 мг/кг до около 2,0 мг/кг.

Воплощение 7а. Способ увеличения биологической доступности и степени

воздействия соединения А у человека, принимающего это вещество перорально в терапевтически эффективном количестве для лечения судорожного расстройства, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения А пероральным путем во время или после еды.

Воплощение 8а. Способ по воплощению 7а, в котором пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения А приводит к увеличению максимальной концентрации этого вещества в плазме крови (C_{max}) и степени его воздействия на организм, оцениваемому по площади под кривой концентрация-время (AUC) по сравнению с указанными показателями при пероральном введении соединения А натощак.

Воплощение 9а. Способ по воплощению 8а, в котором отношение значения C_{max} после перорального введения терапевтически эффективного количества соединения А во время или после еды к значению указанного показателя после перорального введения терапевтически эффективного количества этого вещества натощак превышает 1,3.

Воплощение 10а. Способ по воплощению 8а, в котором отношение значения AUC после перорального введения терапевтически эффективного количества соединения А во время или после еды к значению указанного показателя после перорального введения терапевтически эффективного количества этого вещества натощак превышает 1,3.

Воплощение 11а. Способ по любому из воплощений 7а-10а, в котором терапевтически эффективное количество соединения А составляет от около 0,05 мг/кг до около 2,0 мг/кг.

Примеры

Описанные ниже исследования проводились с целью определить влияние пищи (если оно имеется) на биологическую доступность и степень воздействия соединения А при его пероральном введении в организм человека. Дальнейшие исследования проводились с целью оценить эффект соединения А (если он имеется) на кортикальную возбудимость, применяя метод транскраниальной магнитной стимуляции (TMS).

5.1. Пример 1. Исследование на приматах, отличных от человека

Описанное ниже исследование проводилось с целью определить эффект пищи при пероральном введении соединения А приматам, отличным от человека.

5.1.1. *Подопытные животные*

В этом исследовании использовали макаков-крабоедов (*Macaca fascicularis*) из Вьетнама. (n=3). На момент исследования этим трем особям было примерно по 4,5 года, масса тела составляла 4,7-5,1 кг.

В течение исследования подопытные животные получали сертифицированный

корм для приматов (Teklad® Certified Diet 2050C). В группе 1 трех обезьян не кормили в течение ночи и давали еду через 4 часа после введения препарата. В группе 2 те же три особи не ели в течение ночи, после чего получали корм за примерно 1 час до введения препарата и потом через 4 часа после введения препарата. В таблице 1 представлены данные о потреблении животными предложенной пищи в группе 2.

Таблица 1. Потребление пищи в группе 2

Группа 2	Особь #1	Особь #2	Особь#3
Момент времени приема пищи ¹	8:19	8:19	8:19
Количество предложенных галет	7	7	7
Не съеденные галеты?	7	7	4
Не съеденные бананы? (есть/нет)	нет	нет	нет
Не съеденный хлеб? (есть/нет)	Частично	нет	нет
Момент времени оценки потребления пищи	9,07	9,07	9,07
Время введения дозы препарата	9,34	9,37	9,39
¹ Все обезьяны не ели с вечера, предшествующего введению препарата. Примерно за 1 час до введения препарата животным давали полбанана, ломтик хлеба и половину суточной нормы галет. Регистрировали, сколько чего съедено. Через 4 часа после введения препарата животным снова давали пищу.			

5.1.2. Единицы дозирования для перорального приема

Единицы дозирования для перорального введения представляли собой капсулы, содержавшие соединение А в количестве около 3 мг/кг. Капсулы заполняли утром перед введением препарата и держали при комнатной температуре вплоть до момента введения животному. Оставшиеся капсулы хранили при -20 °С.

5.1.3. Введение препарата

Капсулы вводили животным как можно глубже в полость рта при помощи шприца-пистолета для введения таблеток животным или видоизмененного зонда для принудительного кормления. Для обеспечения полного проглатывания капсулы после нее обезьяне в рот вводили шприцем 10 мл воды. Каждая особь получала одну капсулу на прием. Одни и те же особи принимали препарат дважды с интервалом 96 часов между приемами («отмывка»). (См. таблицу 2.)

Группа 1. Накануне введения препарата во второй половине дня всех обезьян взвешивали. Особь #2 сопротивлялась введению препарата. После нескольких попыток этому животному дали передышку, после чего удалось ввести препарат.

Группа 2. В день введения препарата всех животных утром взвешивали. Все особи приняли препарат без приключений.

Таблица 2. Вводимое количество и дозы препарата

Группа #	Особь #	Масса тела (кг)	Введенное количество (мг)	Доза (мг/кг)
1	1	4,695	14,30	3,05
1	2	5,116	15,40	3,01
1	3	5,217	16,40	3,14
2	1	4,698	14,30	3,04
2	2	5,057	15,40	3,05
2	3	5,133	15,30	2,98

5.1.4. Забор крови

У подопытных животных при помощи шприца с иглой брали образцы крови (около 2,0 мл) из большой подкожной вены бедра или латеральной подкожной вены предплечья, помещали в вакуумные пробирки, содержащие этилендиаминтетраацетат калия (K₂EDTA) и держали на влажном льду до момента отделения плазмы. Забор крови проводили в момент введения препарата (время «ноль»; 0,0 часов) и через 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24 и 48 часов после введения препарата.

5.1.5. Обработка образцов крови

Цельную кровь помещали в пробирки с K₂EDTA и центрифугировали со скоростью 3200 об/мин в течение 10 минут при температуре приблизительно 5°C. Полученные образцы плазмы делили каждый на две аликвоты и каждую аликвоту тотчас переносили в надписанную пробирку; надпись содержала номер опыта, время забора крови, идентификационный номер (ID) животного и описание образца. Одну из двух аликвот каждого образца держали при температуре $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ до отправки на анализ. Другую аликвоту хранили при $-20 \pm 5^\circ\text{C}$. Эритроциты утилизовали.

Все образцы подвергали стандартной обработке для исследования биоаналитическими методами.

5.6.Результаты

Таблица 3. Концентрация соединения А в плазме крови
у самцов макаков-крабоедов после перорального введения соединения А
в разовой дозе 3 мг/кг натошак

Группа	Особь#	Время (ч)	Концентрация (нг/мл)
1	1	0	0
		0,5	0
		1	0
		2	6,00
		4	12,6
		8	38,4
		12	38,3
		24	22,5
		48	3,13
	2	0	0
		0,5	0
		1	15,6
		2	23,5
		4	19,2
		8	63,1
		12	75,1
		24	53,2
		48	12,5
	3	0	0
		0,5	0
		1	5,07
		2	16,4
		4	18,1
		8	48,1
		12	53,7
		24	51,8
		48	11,2

Таблица 4. Концентрация соединения А в плазме крови у самцов макаков-крабоедов после перорального введения капсулы с соединением А в дозе 3 мг/кг после еды

Группа	Особь #	Время (ч)	Концентрация (нг/мл)
1	1	0	0
		0,5	0
		1	1,48
		2	11,8
		4	34,8
		8	50,4
		12	48,8
		24	24,2
		48	4,26
	2	0	0
		0,5	1,05
		1	1,05
		2	0
		4	19,9
		8	52,2
		12	67,5
		24	61,9
		48	16,9
	3	0	0
		0,5	0
		1	1,21
		2	11,4
		4	78,2
		8	63,7
		12	42,2
		24	48,8
		48	13,5

Таблица 5. Сводка фармакокинетических показателей для соединения А в плазме крови у самцов макаков-крабоедов после перорального введения этого вещества в форме капсул в дозе 3 мг/кг во время или после еды (группа 2) либо натощак (группа 1)

	Время (ч)	Среднее значение (нг/мл)	Стандартное отклонение (нг/мл)	N
1	0	0	0	3
	0,5	0	0	3
	1	6,89	7,96	3
	2	15,3	8,8	3
	4	16,6	3,54	3
	8	49,9	12,4	3
	12	55,7	18,5	3

	Время (ч)	Среднее значение (нг/мл)	Стандартное отклонение (нг/мл)	N
	24	42,5	17,3	3
	48	8,94	5,08	3
2	0	0	0	3
	0,5	0,35	0,61	3
	1	1,25	0,22	3
	2	7,73	6,7	3
	4	44,3	30,3	3
	8	55,4	7,22	3
	12	52,8	13,1	3
	24	45	19,1	3
	48	11,6	6,54	3

N – количество особей

Таблица 6. Сводка фармакокинетических показателей для соединения А в плазме крови у самцов макаков-крабоедов после перорального введения этого вещества в форме капсул в дозе 3 мг/кг во время или после еды (группа 2) либо натощак (группа 1)

Группа	Особь	$t_{1/2\lambda z}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{last} (нг·ч·мл ⁻¹)	AUC_{infobs} (нг·ч·мл ⁻¹)
1	1	9,7	8	38,4	869	913
	2	—	12	75,1	1940	—
	3	—	12	53,7	1650	—
	Среднее	9,7	10,7	55,7	1490	913
	SD	—	2,3	18,4	556	—
2	1	10,1	8	50,4	1120	1180
	2	—	12	67,5	2010	—
	3	—	4	78,2	1790	—
	Среднее	10,1	8	65,4	1640	1180
	SD	—	4	14	466	—

SD – стандартное отклонение

5.1.7. Обсуждение

В исследовании на приматах, отличных от человека, не наблюдалось существенного влияния пищи на показатели C_{max} или AUC для соединения А при пероральном введении этого вещества. Данные, приведенные в таблице 5 представлены в графической форме на фиг. 1.

5.2. Пример 2. Исследование на людях

Чтобы определить влияние пищи на биологическую доступность и степень воздействия соединения А на организм человека было проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование в двух периодах со сравнением условий

приема препарата (натощак/во время или после еды), в котором приняли участие 9 здоровых взрослых некурящих мужчин и женщин (последние – только без детородного потенциала) не моложе 18 и не старше 55 лет.

Данное исследование состояло из двух периодов воздействия – периода 1 и периода 2. Каждый из них продолжался 7 суток; соединение А вводили в день 1. Между этими двумя периодами был интервал (период «отмывки») 10 суток. Испытуемых разделили случайным образом на две группы. В ходе периода 1 в одной группе испытуемые получали перорально препарат (соединение А) натощак, а в другой группе – такую же дозу этого вещества во время или после еды. Та группа, в которой в периоде 1 препарат давали натощак, в периоде 2 получала его во время или после еды; и наоборот.

В обоих периодах исследования в день 1 каждый испытуемый принимал перорально 20 мг соединения А (4 капсулы, содержащие по 5 мг соединения А).

В том периоде, когда испытуемый принимал препарат (капсулы с соединением А) «на сытый желудок», он не ел в течение ночи (по меньшей мере 10 часов), после чего получал на завтрак высококалорийную пищу с высоким содержанием жиров соответственно рекомендациям Управления по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (FDA). Завтрак начинался за 30 минут и завершался за 10 минут до приема препарата. Как правило, завтрак включал 2 ломтика подсушенного хлеба со сливочным маслом, яичницу из 2 яиц, 2 кусочка бекона, 4 унции жареного картофеля и 8 унций цельного молока. После приема препарата испытуемый не ел в течение по меньшей мере 4 часов.

В том периоде, когда испытуемый принимал капсулы с соединением А натощак, он не ел в течение ночи (по меньшей мере 10 часов), после чего проглатывал препарат и не ел еще 4 часа. В обоих периодах испытуемым разрешалось пить воду по желанию, за исключением 1 часа до и 1 часа после приема препарата.

У всех испытуемых брали образцы крови для определения концентрации соединения А в плазме. Забор крови проводился в момент приема препарата (время «ноль»; 0,0 часов) и через 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0; 24,0; 32,0; 48,0 и 144,0 часов после приема препарата.

5.2.1. Результаты

Данные о концентрации соединения А в плазме крови (нг/мл) у испытуемых, принимавших соединение А перорально после еды, представлены в таблице 7.

Данные о концентрации соединения А в плазме крови (нг/мл) у испытуемых, принимавших соединение А перорально натощак, представлены в таблице 8.

Сравнение средних значений концентрации соединения А в плазме крови (нг/мл) у испытуемых, принимавших его после еды, и у тех, кто принимал такой же препарат натощак, иллюстрируются фиг. 2.

Фармакокинетические показатели для соединения А у испытуемых, принимавших 20 мг этого вещества после еды, представлены в таблице 9.

Фармакокинетические показатели для соединения А у испытуемых, принимавших 20 мг этого вещества натощак, представлены в таблице 10.

Таблица 7. Концентрация соединения А в плазме крови испытуемых,
принимавших 20 мг этого вещества перорально после еды

			Номинальное время (ч)													
			0,00	0,50	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	6,0	8,0	12,0	24,0	32,0	48,0	144,0
Индивид (№)	Период	Условия приема	Концентрация соединения А (нг/мл)													
1	1	после еды	0,00	0,00	1,07	6,07	23,8	57,5	60,0	31,0	22,3	14,7	11,9	11,6	8,76	5,06
2	2	после еды	1,28	1,16	4,66	11,7	23,7	70,6	77,5	63,6	41,9	24,5	12,5	10,6	7,89	3,68
3	2	после еды	1,71	1,56	4,59	18,7	37,2	66,1	59,7	46,3	25,6	15,6	13,5	11,3	9,54	6,15
4	2	после еды	2,92	2,56	2,74	4,34	5,63	12,1	39,2	38,1	52,0	35,6	15,8	12,6	12,3	8,82
5	1	после еды	0,00	0,00	7,27	22,3	24,6	58,5	52,7	44,6	33,1	24,6	14,5	10,9	8,44	3,99
6	2	после еды	2,05	4,06	30,6	58,3	57,7	104	81,0	56,7	36,5	23,0	17,4	15,6	13,6	7,91
7	1	после еды	0,00	0,00	0,00	0,00	3,94	46,1	39,2	33,3	22,1	17,7	10,5	8,60	6,77	5,33
8	2	после еды	1,43	1,30	1,62	1,91	2,90	7,50	14,7	16,4	39,2	24,0	11,4	10,0	8,03	5,56
9	1	после еды	0,00	0,00	5,89	33,3	60,6	90,3	66,7	46,4	35,3	28,0	16,9	14,6	12,5	6,89
Количество испытуемых			9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Среднее			1,04	1,18	6,49	17,4	26,7	57,0	54,5	41,8	34,2	23,1	13,8	11,8	9,76	5,93
Стандартное отклонение			1,09	1,41	9,34	18,8	21,7	32,0	20,9	14,1	9,82	6,53	2,48	2,21	2,42	1,71
Стандартная ошибка			0,36	0,47	3,11	6,26	7,24	10,7	6,97	4,71	3,27	2,18	0,83	0,74	0,81	0,57
Минимальное значение			0,00	0,00	0,00	0,00	2,90	7,50	14,7	16,4	22,1	14,7	10,5	8,60	6,77	3,68
Медианное значение			1,28	1,16	4,59	11,7	23,8	58,5	59,7	44,6	35,3	24,0	13,5	11,3	8,76	5,56
Максимальное значение			2,92	4,06	30,6	58,3	60,6	104	81,0	63,6	52,0	35,6	17,4	15,6	13,6	8,82
Среднее геометрическое							17,0	44,0	49,5	39,3	33,0	22,3	13,6	11,6	9,50	5,72
Коэффициент вариации (%) среднего геометрического							166	113	56,1	41,7	29,9	29,1	18,1	18,6	24,6	29,7

Таблица 8. Концентрация соединения А в плазме крови испытуемых,
принимавших 20 мг этого вещества перорально натощак

			Номинальное время (ч)													
			0,00	0,50	1,00	1,50	2,00	3,00	4,00	6,00	8,00	12,0	24,0	32,0	48,0	144,0
Индивид (№)	Период	Условия приема	Концентрация соединения А (нг/мл)													
1	2	натощак	2,05	4,02	10,1	14,5	13,8	9,72	8,27	6,15	5,75	7,65	11,7	9,37	8,66	4,24
2	1	натощак	0,00	0,00	10,7	12,7	11,7	8,61	8,03	5,08	6,08	9,05	8,87	10,8	6,42	1,95
3	1	натощак	0,00	0,00	4,66	9,21	10,9	10,6	6,93	3,75	3,62	4,28	4,28	5,67	4,74	2,64
4	1	натощак	0,00	0,00	33,3	37,1	29,8	21,4	15,6	10,2	8,32	8,62	9,53	7,60	7,14	4,21
5	2	натощак	1,82	2,47	17,4	11,6	13,9	11,1	10,5	8,59	8,97	8,78	9,83	8,81	8,19	3,09
6	1	натощак	0,00	0,00	12,3	15,7	19,8	22,4	17,6	9,46	7,26	6,25	11,2	9,30	8,80	3,16
7	2	натощак	4,45	4,48	10,3	15,6	16,2	16,0	15,4	9,35	8,65	10,1	12,3	12,0	10,1	-
8	1	натощак	0,00	0,00	8,24	9,62	10,2	8,21	7,10	4,16	3,71	2,71	6,09	5,09	4,42	2,06
9	2	натощак	2,44	2,96	7,62	11,9	21,1	15,8	18,0	12,7	9,97	13,2	13,0	11,3	12,1	5,91
Количество испытуемых			9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8
Среднее			1,20	1,55	12,7	15,3	16,4	13,8	11,9	7,72	6,93	7,85	9,64	8,88	7,84	3,41
Стандартное отклонение			1,60	1,92	8,47	8,50	6,30	5,40	4,66	3,07	2,29	3,13	2,89	2,40	2,47	1,33
Стандартная ошибка			0,532	0,640	2,82	2,83	2,10	1,80	1,55	1,02	0,762	1,04	0,965	0,799	0,823	0,468
Минимальное значение			0,00	0,00	4,66	9,21	10,2	8,21	6,93	3,75	3,62	2,71	4,28	5,09	4,42	1,95
Медианное значение			0,00	0,00	10,3	12,7	13,9	11,1	10,5	8,59	7,26	8,62	9,83	9,30	8,19	3,13
Максимальное значение			4,45	4,48	33,3	37,1	29,8	22,4	18,0	12,7	9,97	13,2	13,0	12,0	12,1	5,91
Среднее геометрическое					11,0	14,0	15,5	12,9	11,1	7,14	6,54	7,18	9,16	8,56	7,48	3,20
Коэффициент вариации (%) среднего геометрического					59,4	43,1	36,3	39,4	41,7	45,2	38,7	51,1	37,7	30,6	34,3	39,4

Таблица 9. Фармакокинетические показатели у испытуемых,
принимавших 20 мг соединения А перорально после еды

Индивид #	Период	Условия приема	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{last} (нг/)	AUC_{inf} (нг·ч·мл ⁻¹)	% AUC_{ext} (%)	$t_{1/2z}$ (ч)
После еды	1	после еды	4,00	60,0	1410	2130	33,9	98,7
	2	после еды	4,00	77,5	1530	1950	21,2	77,7
	2	после еды	3,00	66,1	1590	2790	43,0	135
	2	после еды	8,00	52,0	2020	4710	57,1	211
	1	после еды	3,00	58,5	1500	1960	23,7	80,9
	2	после еды	3,00	104	2230	3560	37,5	117
	1	после еды	3,00	46,1	1230	2690	54,3	190
	2	после еды	8,00	39,2	1330	2500	46,9	146
	1	после еды	3,00	90,3	2050	3110	33,9	106
Среднее			4,33	66,0	1650	2820	39,1	129
Стандартная ошибка			0,707	7,04	119	296	4,16	15,5
Минимальное значение			3,00	39,2	1230	1950	21,2	77,7
Медианное значение			3,00	60,0	1530	2690	37,5	117
Максимальное значение			8,00	104	2230	4710	57,1	211
Среднее геометрическое			3,98	63,1	1620	2710	37,2	122

Таблица 10. Фармакокинетические показатели у испытуемых, принимавших 20 мг соединения А перорально натощак

Индивид #	Период	Условия приема	T_{\max} (ч)	C_{\max} (нг/мл)	AUC_{last} (нг·ч·мл ⁻¹)	AUC_{inf} (нг·ч·мл ⁻¹)	% AUC_{ext} (%)	$t'_{1/2z}$ (ч)
1	2	натощак	1,50	14,5	1060	1640	35,8	96,2
2	1	натощак	1,50	12,7	816	960	15,0	51,1
3	1	натощак	2,00	10,9	593	995	40,4	105
4	1	натощак	1,50	37,1	1010	1800	43,7	129
5	2	натощак	1,00	17,4	979	1300	24,7	72,1
6	1	натощак	3,00	22,4	1040	1350	22,9	67,7
7	2	натощак	2,00	16,2	541	1720	68,5	80,8
8	1	натощак	2,00	10,2	547	803	31,9	86,3
9	2	натощак	2,00	21,1	1460	2410	39,5	111
Среднее			1,83	18,1	894	1440	35,8	89,0
Стандартная ошибка			0,10	2,76	101	169	5,14	8,09
Минимальное значение			1,00	10,2	541	803	15,0	51,1
Медианное значение			2,00	16,2	979	1350	35,8	86,3
Максимальное значение			3,00	37,1	1460	2410	68,5	129
Среднее геометрическое			1,76	16,7	848	1370	33,0	85,9

Как свидетельствуют полученные в этом исследовании фармакокинетические данные, биологическая доступность и степень воздействия на организм для соединения А значительно возросли, когда это вещество вводили перорально после еды, по сравнению с приемом натощак. Такой результат трудно было ожидать, исходя из аналогичных экспериментов с другими приматами (не *Homo sapiens*), результаты которых, представленные выше в примере 1, не показали никакого эффекта пищи.

5.3. Пример 3. Исследование действия однократных и многократных нарастающих доз соединения А на людях

Первое исследование действия соединения А с участием людей было проведено с целью оценить безопасность, переносимость и фармакокинетику этого вещества при пероральном приеме в однократных и многократных нарастающих дозах (SAD и MAD соответственно).

5.3.1. Методы

В фазе однократного введения (SAD) 32 здоровых добровольца были случайным образом разделены (соотношение рандомизации 3:1) на две группы: в одной группе испытуемые принимали соединение А перорально в нарастающей дозе (5, 15, 20, 25 или 30 мг), а в другой – плацебо. В этом исследовании был предусмотрен адаптивный план. В когорте по перекрестному плану оценки эффекта пищи (N=10) испытуемые получали однократную дозу 20 мг. Также в подгруппе из 8 испытуемых мужского пола определяли кортикальную возбудимость методом транскраниальной магнитной стимуляции (TMS) (см. примеры 4 и 5).

Оценивали эффект многократного перорального приема соединения А (по 15 мг один раз в сутки) натощак (на протяжении 7 суток) и после еды (на протяжении 10 суток). Также определяли эффект многократного приема соединения А по 25 мг один раз в сутки после еды на протяжении 10 суток.

Соединение А испытуемые получали в форме капсул с немедленным высвобождением содержимого. Во всех когортах брали серийные образцы плазмы крови для определения фармакокинетических показателей. Оценка безопасности в ходе всего исследования включала отслеживание негативных явлений (АЕ), проведение клинических лабораторных анализов, определение основных показателей состояния организма, электрокардиографию, физикальное обследование и оценку по шкале выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета.

5.3.2. Фармакокинетика

При введении соединения А раз в день фармакокинетический профиль

характеризовался низким отношением пикового действия к остаточному. При введении натощак степень воздействия соединения А была меньше пропорционального дозе, причем поглощение соединения А увеличивалось под влиянием пищи (AUC_{inf} возрастала приблизительно в 1,8 раза). При многократном введении соединения А перорально после еды степень его воздействия возрастала пропорционально дозе. На 6-е – 9-е сутки достигалось явное стационарное состояние, судя по тому, что 90% доверительный интервал (CI) для соотношения экспозиции препарата (AUC) в последовательные дни составлял 0,8 – 1,25.

Таблица 11. Фармакокинетические показатели в плазме крови (среднее \pm SD) для когорты однократного приема в нарастающих дозах (SAD).

Показатель	Соединение А 5 мг ^a (N=3)	Соединение А 15 мг ^a (N=3)	Соединение А 20 мг ^a (N=6)	Соединение А 25 мг ^b (N=6)	Соединение А 30 мг ^a (N=6)
T_{max} (ч)	3,17 \pm 2,47	4,50 \pm 2,60	3,69 \pm 2,05	4,51 \pm 1,22	3,17 \pm 1,48
C_{max} (нг/мл)	7,13 \pm 6,12	27,3 \pm 11,1	31,5 \pm 21,1	45,8 \pm 14,3	35,5 \pm 33,5
$T_{1/2}$ (h)	49,2 \pm 31,1	41,9 \pm 31,1	48,9 \pm 14,7	97,2 \pm 18,0	63,4 \pm 28,2
AUC_{0-24} (нг·ч·мл ⁻¹)	74,6 \pm 50,5	328 \pm 141	376 \pm 220	482 \pm 130	369 \pm 219
AUC_{0-t} (нг·ч·мл ⁻¹) ^c	91,3 \pm 54,2	397 \pm 166	709 \pm 337	1470 \pm 270	837 \pm 280

^a Испытуемый не ел 8 часов до и 1 час после приема препарата.

^b За 30 минут до приема препарата испытуемый съел стандартный завтрак, после приема препарата не ел 4 часа.

^c t_{last} = 32 ч в когортах с дозой 5 и 15 мг; 72 ч в когортах с дозой 20 и 30 мг; 146 ч в когорте с дозой 25 мг.

SD – стандартное отклонение

Таблица 12. Фармакокинетические показатели в плазме крови (среднее \pm SD) для когорты многократных нарастающих доз (MAD).

Показатель	Соединение А 15 мг раз в день натощак ^a (N=6)		Соединение А 15 мг после еды ^a (N=6)		Соединение А 25 мг раз в день после еды ^a (N=6)	
	День 1	День 7	День 1	День 10	День 1	День 10
T_{max} (h)	2,68 \pm 1,15	2,69 \pm 1,19	4,37 \pm 1,85	3,69 \pm 0,506	4,38 \pm 1,86	4,99 \pm 1,69
C_{max} (ng/mL)	10,5 \pm 2,01	45,1 \pm 11,4	35,9 \pm 11,9	60,8 \pm 11,2	49,6 \pm 15,7	96,7 \pm 8,6
$T_{1/2}$ (h)	--	167 \pm 36,8	--	239 \pm 179	--	218 \pm 136
AUC_{0-24} (нг·ч·мл ⁻¹)	125 \pm 32,9	757 \pm 200	353 \pm 105	1020 \pm 246	592 \pm 133	1720 \pm 198
AUC_{0-t} (нг·ч·мл ⁻¹)	--	4260 \pm 992	--	4950 \pm 1250	--	8010 \pm 1520

^a В дни 1 и 7 испытуемый не ел 8 часов до и 4 часа после приема препарата, в дни 2-6 испытуемый не ел 8 часов до и 1 час после приема препарата

^b За 30 минут до приема препарата испытуемый съел стандартный завтрак, после

приема препарата не ел 4 часа.

SD – стандартное отклонение.

5.3.3. *Безопасность*

Как однократное, так и многократное введение соединения А испытуемые переносили хорошо при C_{\max} до 104 нг/мл (при однократном введении) и 107 нг/мл (при многократном введении). Имевшие место негативные явления в большинстве своем были умеренно или слабо выраженными и проходили сами по себе; эти проявления были сходны с негативными эффектами противоэпилептических лекарств того же типа, что и соединение А (например, головокружение, седативный эффект). Не отмечалось тяжелых побочных эффектов, не было случаев смерти, клинически значимых изменений электрокардиограммы или отклонений от нормы в результатах лабораторных анализов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединение А безопасно и хорошо переносится при исследованных дозах (до 30 мг при однократном введении и до 25 мг один раз в сутки при многократном введении).

Наблюдавшийся фармакокинетический профиль (включая период эффективной полужизни > 24 часов) указывает на предпочтительность схемы введения соединения А один раз в сутки в форме препарата с немедленным высвобождением, обеспечивающей достижение стационарного состояния через неделю приема, причем нет необходимости в титровании.

5.4. Пример 4. Пилотное исследование

с применением транскраниальной магнитной стимуляции.

Транскраниальная магнитная стимуляция (TMS) в сочетании с электромиографией (EMG) и электроэнцефалографией (EEG) позволяет определить пассивный и активный пороги моторного ответа (RMT/AMT) и TMS-вызванные потенциалы головного мозга (TEP), а эти данные говорят о влиянии лекарства на кортико-спинальную и кортикальную возбудимость. Некоторые противоэпилептические лекарства, как было показано, вызывают значительное увеличение пассивного порога моторного ответа и влияют на вызванные магнитной стимуляцией потенциалы, что указывает на сдвиг в сторону кортико-спинального/кортикального торможения.

В пилотном исследовании применяли метод TMS для того, чтобы неинвазивным путем определить, влияет ли соединение А (в дозах 10, 15 и 20 мг) на кортикальную возбудимость. Это исследование должно было дать информацию для расчета размера выборки в более обширном рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании эффекта соединения А с плацебо-контролем и применением метода TMS

(N=20).

5.4.1 Методы

В это открытое пилотное исследование с применением метода TMS взяли восемь здоровых мужчин-правшей в возрасте 21-35 лет с массой тела 62,4 – 95,4 кг, которые участвовали в фазе 1 первого исследования эффекта перорального введения соединения А с участием людей. Перед тем, как испытуемый принимал соединение А, и через 2 и 4 часа после этого регистрировали пассивный порог моторного ответа, вызванные потенциалы и электроэнцефалограмму. Делали спектральный анализ электроэнцефалограммы в состоянии покоя. Для того, чтобы определить влияние соединения А на амплитуду TMS-вызванных потенциалов, проводили анализ эксперимента с односубъектным дизайном с использованием t-критерия применительно к множеству независимых выборок. Для кластерного анализа использовали множественные сравнения и перестановочный критерий.

5.4.2. Результаты

Через 4 часа после приема 20 мг соединения А ($C_{в\ плазма} = 50 \pm 10$ нг/мл) наблюдалось уменьшение амплитуды длиннолатентных (поздних) потенциалов, вызванных магнитной стимуляцией (например, пиков на 180-й миллисекунду (P180) после стимула $1,92 \pm 0,03$ мкВ; $p < 0,01$; $N=3$). В дозах 10 мг ($N=2$) и 15 мг ($N=3$) при средней концентрации в плазме крови 23,1 нг/мл и 36,3 нг/мл соответственно соединение А не вызывало через 4 часа после стимуляции значительных и стойких изменений TMS-вызванных потенциалов. При дозе соединения А 20 мг через 4 часа после стимуляции пассивный порог (RMT) моторного ответа возрастал на $4,3 \pm 0,6\%$ по сравнению с исходным уровнем (стендовый доклад 3.282) и на электроэнцефалограмме в состоянии покоя увеличивалась мощность осцилляций в тета-диапазоне. Доза 20 мг соединения А была выбрана для перекрестного исследования двойным слепым методом при плацебо-контроле с использованием транскраниальной магнитной стимуляции.

На фиг. 3 можно видеть, что соединение А вызывает увеличение порогов моторного ответа (но не короткоинтервального внутрикоркового торможения (SICI)), определяемых путем транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с электромиографией (TMS/EMG). Черные столбики соответствуют эффекту (изменению величины порога по сравнению с исходным значением, выраженное как доля в процентах от максимально возможного выхода магнитного стимулятора; среднее значение \pm стандартная ошибка среднего) через 2 часа после приема препарата, серые – через 4 часа. При дозе 10 мг $N=2$; при дозе 15 мг $N=3$. В дозе 10 мг соединение А не вызывало

изменения активного порога моторного ответа. При дозе 10 мг N=2; при дозах 15 и 20 мг N=3).

5.5. Пример 5. Перекрестное исследование с использованием транскраниальной магнитной стимуляции

В рандомизированном исследовании двойным слепым методом при плацебо-контроле с использованием транскраниальной магнитной стимуляции изучали безопасность, переносимость, фармакокинетику и фармакодинамику однократного введения соединения А у здоровых мужчин-правшей.

Целью исследования было 1) оценить безопасность и переносимость, а также определить фармакокинетические показатели для соединения А при его однократном пероральном введении у здоровых мужчин; 2) охарактеризовать эффекты соединения А на основании данных о кортикальной возбудимости, полученных путем применения метода транскраниальной стимуляции в сочетании с электроэнцефалографией и электромиографией, в сравнении с плацебо.

В этом исследовании участвовали 20 здоровых мужчин-правшей, которых случайным образом разделили на группы (соотношение рандомизации 1:1). В День 1 в одной группе испытуемые принимали один раз 20 мг соединения А, в другой плацебо. Затем в день 7 тем, кто принимал препарат, давали плацебо и наоборот (перекрестное исследование).

Испытуемых начинали отбирать за 27 суток до дня 1. Для периода 1 исследования отобранных индивидов приглашали в место проведения исследования, где они получали препарат (соединение А либо плацебо) в день 1, а в день 2 уходили. Затем следовал период «отмывки» продолжительностью 6 суток, после чего для периода 2 исследования тех же испытуемых опять приглашали в лабораторию и в день 7 давали им препарат или плацебо в указанном выше порядке и в день 8 они уходили. В день 14 все испытуемые посещали клиническое отделение для амбулаторного обследования, в день 37 их опрашивали по телефону.

Испытуемые принимали препарат во время или после еды, но момент времени его введения относительно приема пищи менялся на протяжении исследования: пищу с высоким содержанием жиров давали в период от 2 часов перед введением препарата до 1 часа после введения, пищу стандартного состава - в период от 30 минут перед введением препарата до 2,5 часов после введения.

Изучение безопасности включало регистрацию негативных явлений, клинические лабораторные анализы, определение основных показателей состояния организма,

электрокардиографию, физикальное обследование и оценку по шкале выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета

Изучение фармакокинетики включало определение следующих показателей: максимальной концентрации вещества в плазме крови (C_{max}), промежутка времени, в течение которого достигается максимальная концентрация (T_{max}), конечного периода полувыведения ($t_{1/2}$), константы скорости выведения (λ_z), площади под кривой концентрация-время от 0 до 24 часов (AUC_{0-24h}), площади под кривой концентрация-время от 0 до момента достижения последней количественно определяемой концентрации ($AUC_{0-t_{last}}$), площади под кривой концентрация-время от 0 до бесконечности (AUC_{0-inf}), доли (в процентах) от площади под кривой концентрация-время, обусловленной экстраполяцией от t_{last} до бесконечности infinity ($\%AUC_{extrap}$), кажущийся общий клиренс после перорального введения (CL/F), CL/F , нормализованный по массе тела, среднее время удержания от 0 до последней количественно определяемой концентрации (MRT_{last}), среднее время удержания, экстраполированное к бесконечности (MRT_{inf}), кажущийся объем распределения в конечной фазе (V_z/F) и V_z/F , нормализованный по массе тела.

Изучение фармакодинамики включало электроэнцефалографию в состоянии покоя (RS-EEG); определение пассивного и активного порогов моторного ответа (RMT и AMT) и короткоинтервального внутрикоркового торможения (SICI) путем транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с электромиографией (TMS-EMG), а также эксперименты с использованием транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с электроэнцефалографией (TMS-EEG).

5.5.1. Фармакокинетический анализ

В этом исследовании фармакокинетические показатели обобщали двумя способами. Во-первых, их рассчитывали, если это оказывалось возможным, используя образцы крови, собранные в течение каждого из 24-часовых периодов (24 часа после приема препарата) забора образцов, для периодов исследования 1 и 2 по отдельности. Во-вторых, фармакокинетические показатели определяли, используя образцы, собранные помимо 24-часовых периодов забора образцов (например, в дни 7/8 и/или 14). У тех испытуемых, которые получали соединение А в первом периоде исследования, образцы для определения фармакокинетических показателей, взятые до приема плацебо, давали дополнительные моменты времени после 24 часового периода. У тех индивидов, которые получали соединение А во втором периоде исследования, не было дополнительных моментов для фармакокинетических определений после 24-часового периода до дня 14, когда брали дополнительный образец. Таким образом, для испытуемых, которые попали в

группу, где соединение А давали во втором периоде исследования, прежде, чем проводился дополнительный забор образцов в день 14, не имелось фармакокинетических данных для моментов времени вне 24-часового периода. Полный набор данных для фармакокинетического профиля состоял из данных, полученных для 16 индивидов, у которых образцы брали и после 24-часового периода. В приведенном ниже обсуждении фармакокинетических показателей использовался, как правило, полный набор данных для фармакокинетического профиля, поскольку он позволял более точно определить фармакокинетические показатели.

Вначале испытуемые получали препарат через 2 часа после приема пищи с высоким содержанием жиров и через 1 час после введения препарата съедали относительно жирный обед. После просмотра фармакокинетических профилей («вслепую», то есть без привязки к индивидам) для первых 8 испытуемых было решено снизить содержание жиров в пище на обед с целью сократить промежуток времени до T_{max} , так чтобы C_{max} оказалось в пределах временных рамок измерений методом транскраниальной магнитной стимуляции. Также изменили расписание приемов пищи относительно моментов введения препарата: перед введением препарата прием пищи назначили не за 2 часа, а за 30 минут. Кроме того, снизили содержание жиров в пище на завтрак. Все эти изменения были сделаны ради того, чтобы был выше уровень препарата в плазме крови в течение периодов применения транскраниальной магнитной стимуляции. Расписание и характер пищи для каждого индивида указаны в таблице 13. В целом, несмотря на изменения состава пищи и времени ее приема относительно момента введения препарата не наблюдалось четкой разницы в C_{max} или T_{max} . Фармакокинетические данные представлены здесь без категоризации по содержанию пищи или времени ее приема относительно момента введения препарата.

Таблица 13. Характеристика пищи и расписание ее приема относительно момента введения препарата

Индивиды	Прием пищи перед введением препарата		Прием пищи после введения препарата	
	Пища	Время приема	Пища	Время приема
901, 908, 910, 907	С высоким содержанием жиров ^a	За 2 часа до введения препарата	С высоким содержанием жиров	1 час после введения препарата
912, 919, 914, 918	С высоким содержанием жиров	За 2 часа до введения препарата	Стандартная	1 час после введения препарата
927, 925, 928, 924	С высоким содержанием жиров	За 0,5 часа до введения препарата	Стандартная	2,5 часа после введения препарата

930, 934, 933, 937, 938, 941, 940, 942	Стандартная	За 0,5 часа до введения препарата	Стандартная	2,5 часа после введения препарата
--	-------------	---	-------------	---

^a Кроме индивида 910, который получал стандартную пищу до введения препарата

5.5.1.1. Концентрация соединения А в плазме крови

Для составления фармакокинетического профиля определяли концентрацию соединения А в плазме крови в зависимости от времени. В те моменты времени, когда проводилась транскраниальная магнитная стимуляция (через 2, 4 и 6 ч после введения препарата) средние значения концентрации соединения А составляли (\pm стандартное отклонение) соответственно $15,9 \pm 21,4$ нг/мл; $30,2 \pm 21,1$ нг/мл и $42,1 \pm 19,1$ нг/мл.

Между периодами исследования 1 и 2 разницы в средних значениях C_{\max} или T_{\max} не наблюдалось (см. таблицу 14). Общее время до достижения максимальной концентрации соединения А в плазме крови варьировало от 1,9 до 12 часов, причем среднее время составляло 7,8 ч; это указывало на то, что у большинства испытуемых проведение транскраниальной стимуляции через 2, 4 и 6 часов после введения соединения А попадает в период до T_{\max} .

У испытуемых, которые в периоде 2 исследования получали плацебо, наблюдались низкие, но измеримые уровни соединения А в начале этого периода, причем C_{\max} составляло от 3,34 нг/мл до 9,61 нг/мл (среднее значение 5,84 нг/мл).

Таблица 14. Фармакокинетические показатели по периодам исследования, в целом и для полного фармакокинетического профиля

Показатель	Статистический параметр	Доза соединения А 20 мг			
		Период 1 (N=10)	Период 2 (N=10)	Оба периода (N=20)	Полный фармакокинетический профиль (N=16)
C_{\max} (нг/мл)	Среднее \pm SD	60,2 \pm 17,3	58,3 \pm 9,94	59,2 \pm 13,8	60,1 \pm 14,9
	От-до	29,9-77,1	46,2-79,4	29,9-79,4	29,9-79,4
T_{\max} (ч)	Медианное	6,94	7,83	7,83	6,83
	От-до	1,9 -12	1,92-8,15	1,92-12	1,92-12
AUC_{0-24} (нг·ч·мл ⁻¹)	Среднее \pm SD	693 \pm 184	681 \pm 142	687 \pm 160	692 \pm 151
	От-до	383-951	358-869	358-951	383-951
C_{last} (нг/мл)	Среднее \pm SD	16,4 \pm 5,61	16,4 \pm 3,87	16,4 \pm 4,69	4,52 \pm 1,82
	От-до	10,1-27,8	7,1-21,3	7,1-27,8	1,33-7,67
T_{last} (ч)	Среднее \pm SD	23,8 \pm 0,375	23,8 \pm 0,213	23,8 \pm 0,299	235 \pm 81,5
	От-до	23,1-24,3	23,5-24,1	23,1-24,3	142-360
$T_{1/2}$ (ч)	Среднее \pm SD	11,4 \pm 2,6	10,6 \pm 2,9	11,1 \pm 2,6	127 \pm 84,6
	От-до	8,46-14,9	8,01-14,3	8,01-14,9	48,2-306

SD – стандартное отклонение.

5.5.1.2. Другие показатели для полного фармакокинетического профиля

Сводка других фармакокинетических показателей представлена в таблице 15. Среднее значение AUC_{last} составило $2370 \text{ нг}\cdot\text{ч}\cdot\text{мл}^{-1}$, включая образцы, полученные при наблюдении испытуемых после проведения периодов 1 и 2 исследования, если таковые были взяты. Значение AUC_{inf} по тому же объему данных составило $3155 \text{ нг}\cdot\text{ч}\cdot\text{мл}^{-1}$; медианное значение экстраполированной части площади составило 19,9 % (от 10,6 до 40,5%). Относительно высокое значение экстраполированной части площади у некоторых испытуемых указывает на то, что показатели, рассчитанные по λz (например, полувыведение, MRT_{inf} , клиренс и объем распределения) следует анализировать с осторожностью; возможно, они имеют более высокую естественную вариабельность между индивидами..

Среднее значение нормализованного объема распределения (Vz/F), составляющее 16,3 л/кг, намного превышает общий объем крови при средней массе тела 72,3 кг, что указывает на распределение соединения А не только в плазме крови, но и в окружающих тканях.

Клиренс, нормализованный по массе тела (CL/F), составил 97,5 мл/ч/кг (что равно примерно 1,6 мл/мин/кг). Эта величина отражает клиренс из плазмы, а не из цельной крови. Однако даже с учетом гематокрита она гораздо меньше общего печеночного кровотока, составляющего 17 мл/мин/кг (Carlisle K.M. et al., Gut 1992, 33:92-97), что указывает на малое выведение вещества.

Таблица 15. Фармакокинетические показатели (полный набор данных)

Показатель	Данные полного фармакокинетического профиля при дозе соединения А 20 мг (N=16)	
	Среднее \pm SD	От - до
AUC_{last} ($\text{нг}\cdot\text{ч}\cdot\text{мл}^{-1}$)	2370 ± 680	1583 – 4400
AUC_{inf} ($\text{нг}\cdot\text{ч}\cdot\text{мл}^{-1}$)	3155 ± 1341	1923 – 7393
Vz/F нормализованный (л/кг)	$16,3 \pm 9,06$	6,4 – 33,8
$t_{1/2}$ (ч)	$127 \pm 84,6$	48,2 – 306
MRT_{last} (ч)	$77,4 \pm 23,7$	48,2 – 122
MRT_{inf} (ч)	$102 \pm 84,8$	33 – 304
CL/F нормализованный(мл/ч/кг)	$97,5 \pm 25,7$	40,3 – 136

SD – стандартное отклонение.

5.5.1.3. Выводы

Соединение А после перорального введения в организм в количестве 20 мг медленно поглощается, и медианное значение максимальной концентрации в плазме крови достигается приблизительно через 8 часов после введения. Будучи поглощено, оно распределяется из плазмы крови в окружающие ткани и медленно исчезает из общего кровотока со скоростью ниже печеночного кровотока, что указывает на минимальное удаление (метаболическое превращение) в печени. Среднее время полужизни соединения А составляет 127 часов (от 48,2 ч до 306 ч), среднее время удержания - 102 ч (от 33 до 304 ч), причем эти значения, возможно, занижены, так как у ряда испытуемых отмечены значения %AUC_{extrap} более 20% вплоть до 40%.

Продолжительность «отмывки» между периодами 1 и 2 исследования не была достаточной для того, чтобы у испытуемых, получавших плацебо в периоде 2, уровень соединения А в организме, составлявший в среднем 3,1 нг/мл (от 1,3 нг/мл до 6,8 нг/мл) стал ниже границы количественного определения.

5.5.2. Фармакодинамический анализ

Всем 20 испытуемым делали транскраниальную магнитную стимуляцию в сочетании с электромиографией и электроэнцефалографией в день 1 и в день 7 до введения препарата и через 2 и 4 часа после введения. Из-за того, что фармакокинетический анализ выявил длительную фазу поглощения соединения А, проводили дополнительные измерения через 6 часов после введения препарата. Дополнительные измерения через 6 часов включали определение пассивного порога моторного ответа у 16 испытуемых, определение активного порога моторного ответа у 8 испытуемых, которым также делали электроэнцефалограмму в состоянии покоя и транскраниальную магнитную стимуляцию в сочетании с электроэнцефалографией. .

Индивиду 912 в период приема соединения А не делали никаких процедур для фармакодинамического анализа через 2 часа после введения препарата, так как у него имел место выраженный побочный эффект (рвота). Индивиду 940 в период приема плацебо через 2 часа после приема препарата не делали транскраниальную магнитную стимуляцию из-за технических проблем; ему делали только электроэнцефалограмму в состоянии покоя и определили пассивный порог моторного ответа.

Определяли, как изменяется эффект соединения А, а именно его влияние на фармакодинамические маркеры, во времени (сравнивали результаты измерений, сделанные через 2, 4 и 6 часов после введения препарата с аналогичными данными, полученными до приема препарата) и в зависимости от его концентрации (сравнивали результаты измерений, сделанных после введения препарата в течение фазы его

наибольшего воздействия, с исходными значениями).

Указанные аналитические методы применяли ко всем испытуемым (n=20) и к тем индивидам (n=16), у которых уровень соединения А в плазме крови превышал наибольшую концентрацию, установленную как эффект переноса в периоде приема плацебо (см. таблицу 16).

Таблица 16. Индивидуальные значения концентрации соединения А в плазме крови, полученные за 5 минут до применения метода транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с электромиографией и электроэнцефалографией.

Индивид	Концентрация соединения А в плазме крови					
	Период приема соединения А			Период приема плацебо		
	2 ч	4 ч	6 ч	2 ч	4 ч	6 ч
901 ^a	0	6,08	-- ^b	0	0	-- ^b
908	64,2	76,5	-- ^b	6,05	7	-- ^b
910	47,2	38,7	-- ^b	0	0	-- ^b
907	1,55	8,92	-- ^b	4,96	4,35	-- ^b
912	34	48,4	49,7	0	0	0
919	0	16,5	71,2	5,27	4,48	5,56
914	55,2	50	48,5	6,28	5,51	5,75
918	10,6	24,5	47,0	0	0	0
927	47,1	38	39,1	3,81	3,6	3,42
925 ^a	0	4,91	37,6	0	0	0
928 ^a	0	2,54	4,43	0	0	0
924	3,1	29,8	51,9	5,74	5,36	5,61
930 ^a	1,95	4,06	6,23	3,94	3,66	3,44
934	25,7	60,7	57,6	0	0	0
933	0	22,3	53,2	0	0	0
937	2,74	32,7	54,9	7,44	6,83	6,67
938	10,7	52,1	52,2	0	0	0
941	0	8,77	25,1	8,04	8,15	8,22
940	2,52	41,9	79,4	0	0	0
942	8,01	35,7	32,8	3,11	2,77	2,87
Среднее	15,88	30,15	42,08	5,46	5,17	5,28
Стандартное отклонение	21,41	21,09	19,13	1,58	1,73	1,70

^a Индивиды, у которых концентрация соединения А в плазме крови не превышала уровня эффекта переноса, наблюдавшегося в период приема плацебо (уровень эффекта переноса составлял 8,22 нг/мл, наблюдался у индивида 941 через 6 часов после введения препарата в период приема плацебо). Индивидов 901, 925, 928 и 930 не включили в анализ зависимости TMS-вызванных потенциалов и осцилляций от времени и от концентрации препарата и им не делали электроэнцефалограмму в состоянии покоя (n=16). У индивида 925 концентрация соединения А в плазме крови через 6 часов после его введения достигала 37,6

нг/мл, но ему определяли только пассивный порог моторного ответа в этот момент времени

^b Эти индивиды получали препарат и процедуры до того, как в протокол исследования был включен дополнительный момент времени для измерений (6 часов после приема препарата).

5.5.2.1. *Электрические потенциалы, вызванные транскраниальной магнитной стимуляцией*

Электрические потенциалы, вызванные транскраниальной магнитной стимуляцией (ТЕР), рассчитывали путем усреднения электроэнцефалограмм без артефактов, снятых в различных условиях эксперимента (см. таблицу 17).

Таблица 17. Электроэнцефалограммы без артефактов

	Количество электроэнцефалограмм без артефактов (среднее +/- SD)			
	До введения препарата	Через 2 ч после введения препарата	Через 4 ч после введения препарата	Через 6 ч после введения препарата
Плацебо	128±13	121±10	125±10	125±13
Соединение А	130±11	124±11	123±11	131±11

SD - стандартное отклонение.

Рассматривались следующие компоненты TMS-вызванных потенциалов (Р – положительные пики, N - отрицательные) согласно литературным источникам: P25 (15–35 мс), N45 (35-70 мс), P70 (70–80 мс), N100 (80–145 мс) и P180 (145–230 мс), где в скобках указан взятый интервал времени (ТОI). Значения ТОI выбирали на основании объединенного среднего, полученного путем усреднения вызванных потенциалов, и придерживались этих значений в ходе анализа данных измерений, сделанных до введения препарата и после введения. Для анализа изменений TMS-вызванных потенциалов в результате приема препарата мы выбрали искомую область (ROI), состоящую из 27 каналов над и вокруг точки стимуляции (левая точка M1) и соответствующей контрлатеральной точки ('FC1', 'FC3', 'FC5', 'C1', 'C3', 'C5', 'CP1', 'CP3', 'CP5', 'P1', 'P3', 'P5', 'Cz', 'CPz', 'Pz', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'C2', 'C4', 'C6', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'P2', 'P4', 'P6').

Для анализа значимости изменений амплитуды TMS-вызванных потенциалов под влиянием соединения А использовали множественные сравнения и t-критерий для зависимых выборок (данные до приема препарата в сравнении с данными после приема препарата) применительно к каждому значению ТОI для всех электродов в пределах

указанной искомой области (ROI). Для коррекции при множественных сравнениях (например, электроды, моменты времени) проводили кластерный анализ, используя непараметрические и перестановочный критерии, как это делается в программном комплексе FieldTrip.

Полученная совокупность пространственно-временных параметров электрических потенциалов, вызванных транскраниальной магнитной стимуляцией, согласуется с ранее описанным в литературе (фиг. 4-A). Ранние компоненты потенциалов (N15, P25) локализуются преимущественно в стимулированной левой точке M1, за ними следует выраженная отрицательность над контрлатеральной точкой, соответствующая N45. Компоненты N100 и P180 подтверждают оптимальную топографическую воспроизводимость над левой центральной и центральной фронтальной областями соответственно (фиг. 4-B). При сравнении данных, полученных до введения препарата (плацебо в сравнении с соединением А), не выявлено существенной разницы ($p > 0,05$). Эти результаты относятся к наборам данных для 20 испытуемых ($n=20$) и 16 ($n=16$). Фиг. 4 демонстрирует, что прием соединения А приводит к значительному изменению ранних TMS-вызванных потенциалов (N45 и P180).

Концентрационный анализ ($N=16$). Для оценки эффекта соединения А при наивысшей его концентрации в плазме крови, наблюдавшейся в те моменты времени, в которые делали транскраниальную магнитную стимуляцию, сравнивали данные, полученные до введения препарата и после его введения, применяя кластерный анализ и используя перестановочный критерий. Соответствующие данные для плацебо не показывали каких-либо существенных изменений, а вот для соединения А отмечалось снижение амплитуды ранних компонентов TMS-вызванных потенциалов, измеренных через 15-35 мс (размах амплитуды раннего комплекса N15-P25: 4,5 мкВ по сравнению с 6,0 мкВ; $p < 0,05$), через 45 мс (N45: -2,3 мкВ по сравнению с -3,0 мкВ; $p < 0,01$) и через 180 мс (P180: 2,2 мкВ по сравнению с 3,0 мкВ; $p < 0,01$) после магнитного импульса (фиг. 4-D, фиг. 5). Фиг. 6 демонстрирует, что соединение А вызывает значительные изменения TMS-вызванных потенциалов и снижение кортикальной возбудимости.

Временной анализ (индивиды, испытывавшие воздействие соединения А на момент измерений). Сравнивали данные измерений, сделанных до приема соединения А и после его приема, чтобы оценить эффект через 2 часа ($n=15$), 4 часа ($n=16$) и 6 часов ($n=7$) после введения препарата у индивидов с адекватным воздействием соединения А в первые 6 часов; при этом применяли кластерный анализ и перестановочный критерий. По сравнению с данными, полученными до введения соединения А, через 2 и 4 часа после

введения первый комплекс N15-P25 был снижен ($p=0,008$ и $p=0,02$ соответственно). Также через 4 часа после введения соединения А наблюдалось значительное подавление N45 ($p=0,03$), N100 ($p=0,04$) и P180 ($p=0,004$) (см. фиг. 7).

Другие сравнения не имели статистической значимости ($p>0,05$). Плацебо не вызывало существенных изменений ($p>0,05$).

Временной анализ (все индивиды, доступные для проведения TMS). Сравнивали данные измерений, сделанных до приема соединения А и после его приема, чтобы оценить эффект через 2 часа ($n=19$), 4 часа ($n=20$) и 6 часов ($n=8$) после введения препарата у всех индивидов, доступных для проведения TMS; при этом применяли кластерный анализ и перестановочный критерий. По сравнению с данными, полученными до введения соединения А, через 2 и 4 часа после введения первый комплекс N15-P25 был снижен ($p=0,006$ и $p=0,01$ соответственно). Также через 4 часа после введения соединения А наблюдалось значительное подавление N45 ($p=0,03$), и P180 ($p=0,02$). Эти результаты свидетельствуют, что соединение А влияет на TMS-вызванные потенциалы и снижает кортикальную возбудимость.

Другие сравнения не имели статистической значимости ($p>0,05$). Плацебо не вызывало существенных изменений ($p>0,05$).

5.5.2.2. Электрическая активность, вызванная транскраниальной магнитной стимуляцией

При стимуляция моторной коры левого полушария одиночными магнитными импульсами наблюдался ряд изменений в последующей осцилляторной активности. До приема соединения А (исходный уровень активности) магнитные импульсы вызывали раннее возрастание мощности осцилляции в тета/альфа-диапазоне частот, после чего снижалась мощность осцилляции в бета-диапазоне (десинхронизация) и в конце отмечалось позднее увеличение мощности осцилляции в бета-диапазоне.

Данные о влиянии соединения А на TMS-вызванную осцилляцию оценивали путем кластерного анализа, используя перестановочный критерий, таким же образом, как и в случае TMS-вызванных потенциалов. TMS-вызванную осцилляцию до и после приема соединения А сравнивали в тета- (4-7 Гц), альфа- (8-12 Гц) и бета- (13-30 Гц) диапазонах частот в интервале времени от 30 мс (первая точка частотно-временной плоскости без артефактов) до 800 мс. Мы предпочли этот метод заранее определяемому набору временных окон, поскольку не было единого мнения, какие временные окна нужны при анализе TMS-вызванной осцилляции. Кроме того, применявшийся нами статистический подход на основе кластерного анализа подходит для предварительного анализа эффекта лекарственного препарата, так как сводит к минимуму ложно-положительные результаты

в случае множества временных точек.

Концентрационный анализ (N=16): Сравнивали данные измерений при транскраниальной магнитной стимуляции, сделанных до приема соединения А и после его приема, чтобы оценить эффект препарата при наивысшей его концентрации в плазме крови на момент проведения измерений; при этом применяли кластерный анализ и перестановочный критерий. Соединение А вызывало подавление ранней TMS-вызванной осцилляции в тета-диапазоне частот ($p < 0,001$; значительный эффект наблюдался от 30 мс до 390 мс), в альфа-диапазоне ($p = 0,02$; значительный эффект наблюдался от 220 мс до 400 мс) и возрастание мощности TMS-вызванной осцилляции в бета-диапазоне частот ($p = 0,04$; значительный эффект наблюдался от 220 мс до 310 мс).

Другие сравнения не имели статистической значимости ($p > 0,05$). Плацебо не вызывало существенных изменений ($p > 0,05$).

Временной анализ (индивиды, испытывавшие воздействие соединения А на момент измерений). Сравнивали данные измерений, сделанных до приема соединения А и после его приема, чтобы оценить эффект через 2 часа (n=15), 4 часа (n=16) и 6 часов (n=7) после введения препарата; при этом применяли кластерный анализ и перестановочный критерий. По сравнению с данными, полученными до введения соединения А, через 2 часа после введения соединения А не влияло на TMS-вызванную осцилляцию, тогда как через 4 часа оно вызывало подавление ранней TMS-вызванной осцилляции в тета-диапазоне частот ($p = 0,03$; значительный эффект наблюдался от 30 мс до 180 мс), в альфа-диапазоне ($p = 0,03$; значительный эффект наблюдался от 250 мс до 390 мс) и усиление TMS-вызванной десинхронизации в бета-диапазоне частот ($p = 0,04$; значительный эффект наблюдался от 250 мс до 330 мс). Наконец, через 6 часов после приема соединения А наблюдалось значительное подавление осцилляции в тета-диапазоне ($p < 0,001$; значительный эффект наблюдался от 30 мс до 280 мс).

Другие сравнения не имели статистической значимости ($p > 0,05$). Плацебо не вызывало существенных изменений ($p > 0,05$).

Временной анализ (все индивиды, доступные для проведения TMS). Сравнивали данные измерений, сделанных до приема соединения А и после его приема, чтобы оценить эффект через 2 часа (n=19), 4 часа (n=20) и 6 часов (n=8) после введения препарата; при этом применяли кластерный анализ и перестановочный критерий. По сравнению с данными, полученными до введения соединения А, через 2 часа после введения наблюдалась тенденция к подавлению TMS-вызванной осцилляции в тета-диапазоне. Через 4 часа после введения соединения наблюдалось подавление TMS-

вызванной осцилляции в альфа-диапазоне ($p=0,03$; значительный эффект наблюдался от 250 мс до 400 мс) Через 6 часов после приема соединения А отмечалось значительное подавление осцилляции в тета-диапазоне ($p=0,03$; значительный эффект наблюдался от 80 мс до 300 мс) и тенденция к подавлению в альфа-диапазоне (для тенденции к подавлению $p=0,07$; 270-390 мс).

Другие сравнения не имели статистической значимости ($p>0,05$). Плацебо не вызывало существенных изменений ($p>0,05$).

5.5.2.3. Электроэнцефалограмма в состоянии покоя

Оценивали электрическую активность на уровне порога срабатывания EEG-датчика в дельта- (2–4 Гц), тета- (4–7 Гц), альфа- (8–12 Гц) и бета- (13–30 Гц) диапазонах частот, применяя быстрое преобразование Фурье (FFT). Оценивали мощность осцилляции на всех частотах от 2 до 30 Гц с разрешением по частоте 0,5 Гц. Для оценки различий между показаниями всех EEG-датчиков до и после приема соединения А применяли непараметрические, перестановочный (1500 перестановок) и t-критерии для зависимых выборок.

Концентрационный анализ ($N=16$). При высокой концентрации соединения А в плазме крови осцилляторная активность в состоянии покоя существенно изменялась, а именно усиливалась осцилляция в дельта- ($p<0,001$), тета ($p=0,01$) и бета- ($p=0,005$) диапазонах частот. Плацебо вызывало усиление осцилляции в тета-диапазоне ($p=0,001$); все другие сравнения не показали существенных результатов..

Рассчитывали разницу между данными, полученными до приема соединения А и после него, и затем проводили статистическое сравнение расчетных значений разницы (величина после введения препарата минус величина до введения препарата) для соединения А и для плацебо. В сравнении с плацебо соединение А вызывало общее усиление осцилляторной активности в дельта- ($p<0,001$), тета- ($p=0,02$), и бета- ($p=0,003$) диапазонах частот (см. фиг. 8).

Временной анализ (индивиды, испытывавшие воздействие соединения А на момент измерений). Сравнили данные измерений, сделанных до приема соединения А и после его приема, чтобы оценить эффект через 2 часа ($n=15$), 4 часа ($n=16$) и 6 часов ($n=7$) после введения препарата; при этом применяли кластерный анализ и перестановочный критерий.

При сравнении данных, полученных до и после введения соединения А, обнаруживалось значительное усиление низкочастотной осцилляции (для разницы через 2 часа после приема препарата в дельта-диапазоне $p=0,001$, в тета-диапазоне $p=0,01$; для разницы через 4 часа после приема препарата в дельта-диапазоне $p<0,001$, в тета-

диапазоне $p=0.01$) и осцилляции в бета-диапазоне частот (для разницы через 2 часа после приема препарата $p=0.01$; для разницы через 4 часа после приема препарата $p<0,001$) (см. фиг. 9).

Что касается плацебо, то через 4 часа после его приема отмечалось усиление осцилляции в тета-диапазоне ($p=0,003$). Другие сравнения не имели статистической значимости ($p>0,05$).

Временной анализ (все индивиды, доступные для проведения TMS). Сравнивали данные измерений, сделанных до приема соединения А и после его приема, чтобы оценить эффект через 2 часа ($n=19$), 4 часа ($n=20$) и 6 часов ($n=8$) после введения препарата; при этом применяли кластерный анализ и перестановочный критерий.

При сравнении данных, полученных до и после введения соединения А, обнаруживалось значительное усиление низкочастотной осцилляции (для разницы через 2 часа после приема препарата в дельта-диапазоне $p<0,001$, в тета-диапазоне $p=0,006$; для разницы через 4 часа после приема препарата в дельта-диапазоне $p<0,001$, в тета-диапазоне два кластера - с $p=0,08$ и $p=0,03$) и осцилляции в бета-диапазоне частот (для разницы через 2 часа после приема препарата $p=0,005$; для разницы через 4 часа после приема препарата $p<0,001$; для разницы через 6 часов после приема препарата $p=0,009$).

После приема плацебо усиливалась осцилляция в дельта-диапазоне (для разницы через 2 часа после приема плацебо два кластера – с $p=0,02$ и $p=0,04$; для разницы через 4 часа после приема плацебо два кластера - с $p=0,004$ и $p=0,01$), в тета-диапазоне (для разницы через 4 часа после приема плацебо $p<0,001$; для разницы через 6 часов после приема плацебо $p=0,009$), в альфа-диапазоне (для разницы через 6 часов после приема плацебо $p=0,04$) и в бета-диапазоне (для разницы через 6 часов после приема плацебо $p=0,04$). Другие сравнения не имели статистической значимости ($p>0,05$).

5.5.2.4. Транскраниальная магнитная стимуляция в сочетании с электромиографией

Пассивный и активный пороги моторного ответа выражают как отношение к максимальному выходу стимулятора (%MSO). Вызванное лекарственным препаратом (соединением А) изменение показателей, определяемых при транскраниальной стимуляции в сочетании с электромиографией (TMS-EMG), оценивали в три момента времени (через 2, 4 и 6 часов после приема препарата) и в тот момент времени, когда воздействие лекарства на организм наибольшее (при наивысшей концентрации соединения А в плазме крови).

5.5.2.4.1. Пассивный порог моторного ответа

Отдельные и усредненные значения исходного уровня пассивного порога моторного ответа (RMT) и его изменения на каждый из указанных моментов времени для всех 20 испытуемых представлены в таблице 18. У четырех индивидов (901, 925, 928 и 930) не наблюдалось значительного воздействия соединения А по данным транскраниальной магнитной стимуляции. У индивида 912 не удалось зарегистрировать пассивный порог моторного ответа через 2 часа после приема соединения А.

Таблица 18. Значения пассивного порога моторного ответа (RMT), выраженные как отношение (в процентах) к максимальному выходу стимулятора (%MSO), до и после приема соединения А/плацебо.

Индивид	Пассивный порог моторного ответа (%MSO)							
	Плацебо				Соединение А			
	До приема	Изменение после приема			До приема	Изменение после приема		
2 ч		4 ч	6 ч	2 ч		4 ч	6 ч	
901 ^a	47	0	0	-- ^b	47	0	1	-- ^b
908	49	-1	-1	-- ^b	51	3	7	-- ^b
910	44	-3	-3	-- ^b	41	1	1	-- ^b
907	62	1	3	-- ^b	62	0	0	-- ^b
912	63	0	0	0	61	-- ^c	6	8
919	65	0	0	1	66	0	0	4
914	39	0	0	0	38	2	3	4
918	52	2	3	2	52	3	5	6
927	78	1	1	1	77	3	10	10
925 ^a	49	-1	0	0	48	1	1	4
928 ^a	52	4	5	3	52	2	1	1
924	47	2	3	2	47	1	2	1
930 ^a	48	1	1	1	49	0	0	0
934	45	0	2	2	46	3	3	7
933	48	0	0	0	48	0	0	3
937	66	0	0	2	63	0	2	7
938	57	0	0	1	55	0	3	3
941	79	0	0	0	77	6	6	6
940	39	0	-1	-1	39	2	4	8
942	54	1	1	2	54	1	7	7
Среднее	54,2	0,4	0,7	0,9	53,7	1,5	3,1	4,9
SD	11,4	1,4	1,8	1,1	11,1	1,6	2,9	2,8

^a Индивиды, у которых был низкий уровень соединения А в плазме крови на момент транскраниальной магнитной стимуляции (см. таблицу 16).

^b Индивиды, получавшие препарат до того, как в дизайн эксперимента был добавлен момент времени «через 6 часов после приема препарата»,

^c У индивида 912 в данный момент времени не удалось зарегистрировать

пассивный порог моторного ответа.

SD – стандартное отклонение.

Не отмечалось существенной разницы в исходных значениях RMT между индивидами, принимавшими соединение А, и теми, кто принимал плацебо. Соединение А вызывало значительное увеличение пассивного порога моторного ответа, что свидетельствовало о снижении кортикальной возбудимости (см. фиг. 10 и 11). Наблюдалась явная связь между эффектом соединения А и его средней концентрацией в плазме крови, причем через 6 часов после введения соединения А RMT изменялся более чем на 4%. Фиг. 8 демонстрирует, что пассивный порог моторного ответа возрастает пропорционально концентрации соединения А в плазме крови, причем через 6 часов после приема соединения А увеличение RMT составляет в среднем (\pm стандартная ошибка среднего) $4,9 \pm 0,7\%$. Это значительное повышение пассивного порога моторного ответа свидетельствует о снижении кортико-спинальной возбудимости и тем самым о взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики препарата.

5.5.2.4.2. Активный порог моторного ответа

Для определения активного порога моторного ответа (АМТ) испытуемого просили сжимать рукой баллон нагнетателя манометра с силой, составляющей 20% от его индивидуальной максимальной силы сжатия. В таблице 19 представлены индивидуальные и средние значения АМТ для каждого из моментов времени (через 2, 4 и 6 часов) до и после введения соединения А либо плацебо. У индивида 912 при приеме соединения А, и 940 при приеме плацебо, через 2 часа после приема препарата не удалось зарегистрировать АМТ.

Не отмечалось существенной разницы в исходных значениях АМТ между приемом соединения А и приемом плацебо. После приема соединения А наблюдалось возрастание АМТ. Через 6 часов после приема соединения А изменение АМТ, значительно отличалось от такового для плацебо ($p < 0,01$).

Таблица 19. Значения активного порога моторного ответа (АМТ), выраженные как отношение (в процентах) к максимальному выходу стимулятора (%MSO), до и после приема соединения А/плацебо.

Индивид	Активный порог моторного ответа (%MSO)							
	Плацебо				Соединение А			
	До приема	Изменение после приема			До приема	Изменение после приема		
2 ч		4 ч	6 ч	2 ч		4 ч	6 ч	
901 ^a	37	0	0	-- ^b	38	0	0	-- ^b
908	39	1	1	-- ^b	40	2	2	-- ^b
910	34	0	0	-- ^b	31	4	4	-- ^b

907	46	-1	-1	-- ^b	46	0	0	-- ^b
912	52	-4	-12	-12	45	-- ^c	0	0
919	50	0	0	0	50	0	0	0
914	30	1	1	1	29	3	3	6
918	42	1	1	0	41	1	1	1
927	55	0	0	0	57	2	3	0
925 ^a	37	0	0	0	37	1	0	0
928 ^a	37	5	5	5	38	0	0	2
924	37	0	2	1	35	1	3	3
930 ^a	39	0	0	0	40	0	0	1
934	36	1	1	1	36	0	2	3
933	36	0	1	1	36	0	0	4
937	53	-1	-1	-1	51	0	0	1
938	43	0	0	0	41	0	2	3
941	55	0	0	0	56	1	1	2
940	33	-- ^c	-1	-1	35	2	2	3
942	42	0	0	0	41	1	3	3
Среднее	41,7	0,2	-0,2	-0,3	41,2	0,9	1,3	2,0
SD	7,7	1,6	3,1	3,3	7,6	1,2	1,4	1,7

^a Индивиды, у которых был низкий уровень соединения А в плазме крови на момент транскраниальной магнитной стимуляции (см. таблицу 16).

^b Индивиды, получавшие препарат до того, как в дизайн эксперимента был добавлен момент времени «через 6 часов после приема препарата»,

^c Индивиды, у которых в данный момент времени не удалось зарегистрировать активный порог моторного ответа.

SD – стандартное отклонение.

5.5.2.4.3. Короткоинтервальное внутрикорковое торможение (SICI)

Короткоинтервальное внутрикорковое торможение (SICI) определяли, используя 15 пар стимулов (кондиционирующий-тестовый), которые предъявляли в случайном порядке с интервалом между стимулами (ISI) 2 мс. Кондиционирующий стимул составлял 80% от АМТ, сверхпороговый - 120% RMT.

При расчете SICI использовали пользовательские скрипты, чтобы измерять амплитуды моторных потенциалов, вызванных кондиционирующим и не кондиционирующим стимулами (MEP); величину SICI выражали как отношение среднего значения MEP на кондиционирующий стимул к среднему значению MEP на не кондиционирующий стимул.

Значения SICI (среднее значение MEP на кондиционирующий стимул / среднее значение MEP на не кондиционирующий стимул) получали для каждого индивида, каждой серии опытов и каждой дозы соединения А (см. таблицу 20). Также для каждого

пункта рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение. Каких-либо существенных фактов обнаружено не было.

Таблица 20. Значения короткоинтервального внутрикоркового торможения до и после приема соединения А/плацебо

Индивид	Короткоинтервальное внутрикорковое торможение (среднее значение МЕР на кондиционирующий стимул / среднее значение МЕР на не кондиционирующий стимул)					
	Плацебо			Compound A		
	До приема	Через 2 ч после приема	Через 4 ч после приема	До приема	Через 2 ч после приема	Через 4 ч после приема
901 ^a	1,32	1,18	0,91	1,56	0,85	1,07
908	0,79	0,76	0,54	0,53	0,67	1,02
910	1,11	0,83	0,86	0,90	0,71	1,03
907	0,90	0,98	0,86	0,75	0,72	0,93
912	1,12	0,96	0,91	1,15	-- ^b	-- ^b
919	1,09	1,33	0,82	0,94	1,29	0,54
914	1,03	1,04	1,08	1,48	0,91	1,20
918	1,02	0,83	0,75	0,79	0,94	1,68
927	1,10	0,59	0,93	1,18	1,11	1,64
925 ^a	1,17	1,22	0,85	1,20	0,96	0,86
928 ^a	1,13	1,20	0,78	1,22	1,18	0,61
924	1,38	1,14	1,18	0,79	2,68	1,01
930 ^a	1,02	1,00	1,22	0,84	0,92	1,53
934	1,13	0,77	1,05	1,32	0,91	1,04
933	0,83	1,22	0,91	1,18	0,92	1,03
937	0,63	1,08	2,03	1,20	0,97	1,17
938	0,62	1,34	1,06	1,13	1,12	0,89
941	0,53	0,86	0,87	1,47	1,31	1,27
940	1,29	-- ^b	-- ^b	0,78	1,09	0,87
942	1,18	0,71	1,00	1,65	1,03	0,75
Среднее	1,02	1,00	0,98	1,05	1,07	1,06
SD	0,23	0,22	0,30	0,29	0,43	0,31

^a Индивиды, у которых был низкий уровень соединения А в плазме крови на момент транскраниальной магнитной стимуляции (см. таблицу 16).

^b Для данного момента времени нет сведений.

SD - стандартное отклонение; МЕР – моторный вызванный потенциал.

5.5.2.5. Заключение

Фармакодинамическое исследование проводилось с целью оценить немедленное действие соединения А, повышающего вероятность открытого состояния калиевых каналов, на кортико-спинальную кортикальную возбудимость по результатам применения метода транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с электромиографией и электроэнцефалографией.

5.5.3. Применение метода транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с электромиографией

Пороги моторного ответа (пассивный и при активном мышечном сокращении) связаны с проводимостью ионных каналов, а следовательно, с возбудимостью клеточной мембраны нейронов, так как показано, что они возрастают под действием ряда противоэпилептических лекарств, влияющих на натриевые каналы (например, ламотригин, карбамазепин; см. Ziemann U. et al., J. Int. Fed. Clin. Neurophys. 2015, 126:1847-1868) и калиевых каналов (например, ретигабин; см. Ossemann M. et al., Epilepsy Res. 2016, 126:78-82).

Также путем определения короткоинтервального внутрикоркового торможения (SICI) с помощью парных магнитных стимулов можно изучать процессы торможения в коре. SICI позволяет оценить синаптическую возбудимость вставочных нейронов в стимулируемых участках моторной коры, а внутрикорковое торможение связано с передачей нервных импульсов при участии А-рецепторов гамма-аминомасляной кислоты.

Как показывают результаты, полученные этим методом, соединение А значительно повышает моторные пороги, что свидетельствует о снижении кортико-спинальной возбудимости. Особенно сильно (по сравнению с плацебо) изменяется пассивный порог моторного ответа, причем зависимым от времени и от концентрации соединения А образом. Значения RMT, измеренные через 2, 4 и 6 часов после однократного приема соединения А в количестве 20 мг существенно превышали исходный уровень, чего не наблюдалось в случае плацебо. Также в каждый из указанных моментов времени возрастание RMT коррелировало с увеличением общего воздействия (концентрации в плазме крови) соединения А.

На активный порог моторного ответа соединение А влияет меньше. Тем не менее его значение через 6 часов после приема соединения А значительно отличается от такового в случае плацебо. Неизвестно, почему результаты по RMT и AMT различаются, но такая картина согласуется с данными о действии других противоэпилептических средств (Ziemann U. et al., Ann. Neuro. 1996, 40:367-378). Считается, что при произвольном мышечном сокращении снижение порога моторного ответа происходит в силу увеличения возбудимости кортикоспинальных выходных нейронов или спинальных моторных нейронов, или тех и других вместе. Тот факт, что под влиянием веществ, действующих на ионные каналы клеточной мембраны, активный порог моторного ответа возрастает меньше, чем пассивный, объясняется подпороговой стимуляцией кортикоспинальных выходных нейронов, которые, вероятно, также являются мишенью транскраниальной

магнитной стимуляции. При произвольной активации мышц играют свою роль многие физиологические и анатомические элементы помимо тех, которые непосредственно активируются транскраниальной магнитной стимуляцией; этим должно объясняться, почему вызываемое лекарственными веществами изменение активного порога моторного ответа менее выражено, чем пассивного. Наконец, отсутствие влияния соединения А на короткоинтервальное внутрикорковое торможение свидетельствует, что это вещество не затрагивает внутрикорковое торможение, опосредованное А-рецепторами гамма-аминомасляной кислоты. Этот наш результат согласуется с данными, полученными путем транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с электромиографией в случае ретигабина (Osseman M. et al., 2016) и блокаторов натриевых каналов (Ziemann et al., 1996).

5.5.4. *Применение метода транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с электроэнцефалографией*

По нашим данным соединение А значительно влияет на результаты транскраниальной стимуляции в сочетании с электроэнцефалографией и на электроэнцефалограмму в состоянии покоя, причем при наивысшей концентрации этого вещества в плазме крови характеристики ЭЭГ индивидуальны. Кроме того, вызванные соединением А изменения наступали после достижения наибольшего его воздействия (определяемого концентрацией в плазме крови), причем максимальный эффект наблюдался через 4 часа после приема препарата (см. таблицу 21).

Таблица 21. Изменения TMS-вызванных потенциалов, TMS-вызванной осцилляции и компонентов EEG в состоянии покоя под влиянием соединения А

	Изменения, вызванные соединением А		
	При наибольшей концентрации соединения А в плазме крови	Момент времени после приема соединения А	
		Через 2 ч	Через 4 ч
TMS-вызванные потенциалы	↓ N15-P25	↓ N15-P25	↓ N15-P25
	↓ N45	Эффект незначительный	↓ N45
	↓ P180	Эффект незначительный	↓ P180
TMS-вызванная осцилляция	↓ Тета 30-390 мс	Эффект незначительный	↓ Тета 30-180 мс
	↓ Альфа 220-400 мс	Эффект незначительный	↓ Альфа 250-390 мс
	↑ Бета 210-310 мс	Эффект незначительный	↑ Бета 250-330 мс

Электроэнцефалограмма в состоянии покоя	↑ Дельта	↑ Дельта	↑ Дельта
	↑ Тета	↑ Тета	↑ Тета
	↑ Бета		↑ Бета

Сходным образом изменялись дополнительные параметры, позволяющие судить о кортикальной возбудимости. Общая средняя мощность поля (GMFP) количественно отражает суммарную электрическую активность, вызванную TMS. Фиг. 12 демонстрирует, что соединение А вызывает снижение кортикальной возбудимости во времени с пролонгированным поглощением. Соединение А также вызывает сдвиг спектров мощности электроэнцефалограммы в состоянии покоя в сторону более низких частот.

Метод транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с электроэнцефалографией позволяет количественно оценить фармакологический эффект препарата, действующего в мозгу. Это особенно ценно для изучения эпилепсии, которая несмотря на наличие разнообразных противосудорожных средств в 30% случаев не поддается лечению, и долговременный эффект терапии невозможно предсказать (Kwan P., Brodie M.J., N. Engl. J. Med. 2000, 342:314-319). Ранее с помощью указанного метода изучали действие двух лекарств, наиболее часто назначаемых больным эпилепсией, а именно ламотригина и леветирацетама. Ламотригин является блокатором потенциал-зависимых натриевых (Na⁺) каналов, а леветирацетам связывается с белком 2A синаптических пузырьков (SV2A) и тем самым подавляет высвобождение возбуждательного нейромедиатора (Rogawski M.A., Löscher W., Nat. Rev. Neurosci. 2004, 5:553-564). Что касается эффекта на системном уровне, то оба лекарства вызывают увеличение амплитуды компонента N45 и подавление компонента P180 (Premoli I. et al., Epilepsia 2016, 58:42-50).

В той части нашего исследования, где применялся метод TMS-EEG, соединение А в количестве 20 мг вызывало статистически значимые изменения TMS-вызванных потенциалов, согласовавшиеся со снижением кортикальной возбудимости. По сравнению с действием плацебо, определявшимся в те же моменты времени, соединение А во время его наивысшей концентрации в плазме крови на момент проведения измерений методом TMS-EEG вызывало уменьшение амплитуды первого комплекса N15-P25, причем характеристики потенциалов N45 и P180 имели индивидуальный характер. Компонент N15 генерируется в ипсилатеральной премоторной коре; происхождение компонента P25 неясно – возможно, он отражает активность возле границы между ипсилатеральными сенсомоторной и премоторной областями, в верхней стенке ипсилатеральной поясной

извилины или в дополнительной моторной области и в коре другого полушария (Maki H., Ilmoniemi R.J., *Neurosci. Lett.* 2010, 478:24-28). Для комплекса N15-P25 показана обратная корреляция с амплитудой моторных вызванных потенциалов (MEP), что дает информацию о возбудимости в стимулируемом участке мозга. Из этого следует, что снижение амплитудного размаха этих ранних компонентов, возможно, отражает снижение кортикальной возбудимости, обусловленное введением препарата. Со временем после введения соединения А наступает уменьшение амплитуды N45, что связывают с передачей нервных импульсов при участии А-рецепторов гамма-аминомасляной кислоты, как было показано при исследовании влияния бензодиазепинов (которые потенцируют действие гамма-аминомасляной кислоты) на TMS-вызванные потенциалы. (Premoli I. et al., *J. Neurosci.: J. Soc. Neurosci.* 2014, 34:5603-5612; Darmani G. et al., *J. Neurosci.: J. Soc. Neurosci.* 2016, 36:12312-12320). В уменьшении амплитуды N45, возможно, отражается ослабление торможения при участии А-рецептора гамма-аминомасляной кислоты из-за активации пресинаптических А-рецепторов, сокращающей высвобождение этого нейромедиатора в синаптическую щель. Есть и альтернативное объяснение: ответ на транскраниальную магнитную стимуляцию не распространяется в контрлатеральное полушарие головного мозга ввиду общего усиления коркового торможения и, следовательно, уменьшается амплитуда N45 в удаленных участках. Наконец, уменьшение компонента P180 согласуется с наблюдениями, сделанными для других противоэпилептических средств (Premoli I. et al., 2016).

В дополнение к TMS-вызванным потенциалам ответные процессы в мозге при транскраниальной магнитной стимуляции можно изучать путем частотно-временного анализа на уровне отдельных откликов, исключая из сигнала вызванный компонент (то есть TMS-вызванный потенциал). В результате такого подхода выявляются TMS-вызванные осцилляции, дающие информацию, не привязанную по фазе (Premoli et al., *Neuroimage* 2017, 163:1-12). Данные о влиянии веществ, затрагивающих передачу нервных импульсов с участием гамма-аминомасляной кислоты, на TMS-вызванную осцилляцию свидетельствует, что ранняя синхронизация альфа-колебаний увеличивается под действием соединений, влияющих на синаптическую передачу с участием А-рецепторов гамма-аминомасляной кислоты, и уменьшается под действием модуляторов В-рецепторов, поздняя десинхронизация альфа-колебаний увеличивается модуляторами В-рецепторов, а поздняя десинхронизация бета-колебаний увеличивается модуляторами как А-, так и В-рецепторов.

Соединение А обладает специфическим профилем изменений вызванных откликов,

состоящим из подавления мощности TMS-вызванной осцилляции в тета- и альфа-диапазонах и дальнейшего увеличения TMS-вызванной десинхронизации бета-колебаний. Без транскраниальной магнитной стимуляции в состоянии покоя спонтанная осцилляторная активность головного мозга изменяется, а именно возрастает мощность осцилляций в дельта-, тета- и бета-диапазонах.

Данные, полученные путем транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с электроэнцефалографией и электромиографией показывают, что соединение А, введенное перорально в количестве 20 мг, проникнув через гемато-энцефалический барьер, влияет на кортикальную возбудимость, что демонстрируется изменением ряда фармакодинамических показателей. К развитию эпилепсии имеют отношение природные свойства клеточной мембраны нейронов и уровень процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга. Таким образом, конечные точки данного исследования могут сыграть важную роль в определении терапевтического эффекта соединения А у больных эпилепсией. Например, у лиц, страдающих этим заболеванием, которые не получали лечения соединением А, пассивный порог моторного ответа ниже, чем у здоровых индивидов, а внутрикорковое торможение нарушено. Конкретно для соединения А изменения пассивного порога моторного ответа и другие фармакодинамические показатели до и после его введения можно использовать для оценки отклика на терапию с использованием этого вещества.

* * * * *

Все упомянутые в данном описании патенты, патентные заявки и публикации патентных заявок, патенты и патентные заявки других стран, а также непатентные публикации полностью включаются в настоящий документ путем отсылки, в том числе предварительная заявка на патент США № 62/670,354, поданная 11 мая 2018 г.

Хотя указанные в настоящем документе композиции, способы и применения описаны довольно подробно для лучшего понимания данного изобретения, ясно, что возможны определенные их изменения и модификации в пределах объема изобретения согласно его формуле. Соответственно, описанные в настоящем документе воплощения данного изобретения следует рассматривать как иллюстративные и не имеющие ограничительного характера, заявленное изобретение не ограничивается приведенными в настоящем документе подробностями, а может быть изменено в пределах своего объема и формулы изобретения, равноценной прилагаемой к настоящему описанию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения в способе лечения человека, нуждающегося в этом; в котором соединение представляет собой N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид; в котором соединение перорально вводят человеку в условиях приема пищи; и в котором пероральное введение соединения увеличивает одно или несколько значений C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} или $t_{1/2\lambda z}$ по сравнению с пероральным введением того же количества соединения человеку натощак.
2. Применение по п. 1, в котором применение усиливает открытие калиевого канала Kv7.
3. Применение соединения для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с дисфункцией калиевого канала Kv7, у нуждающегося в этом человека; в котором соединение представляет собой N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид; в котором соединение перорально вводят человеку в условиях приема пищи.
4. Применение по любому из п. 1-3, в котором соединение перорально вводят человеку в период от 30 минут до приема пищи до 2 часов после приема пищи.
5. Применение по любому из пп. 2-4, в котором калиевый канал Kv7 выбран из одного или нескольких из числа Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 и Kv7.5.
6. Применение по любому из пп. 2-4, в котором применение усиливает открытие калиевого канала Kv7.2/Kv7.3.
7. Применение по любому из пп. 2-4, в котором применение является избирательным для усиления открытия калиевого канала Kv7, выбранного из одного или нескольких из числа Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 и Kv7.5 по сравнению с Kv7.1.
8. Применение по любому из пп. 1-7, в котором применение включает введение человеку дозы соединения, которая ниже, чем необходимо для достижения одной или нескольких одинаковых C_{max} или AUC_{inf} соединения при пероральном введении в человека натощак.
9. Применение по любому из пп. 1-7, в котором пероральное введение соединения увеличивает C_{max} соединения по сравнению с пероральным введением такого же количества соединения человеку натощак, и в котором соотношение C_{max} после

перорального введения соединения к C_{max} после перорального введения соединения натощак превышает 1,3.

10. Применение по любому из пп. 1-7, в котором пероральное введение соединения увеличивает AUC_{inf} соединения по сравнению с пероральным введением такого же количества соединения человеку натощак, и в котором соотношение AUC_{inf} после перорального введения соединения к AUC_{inf} после перорального введения соединения натощак превышает 1,2.

11. Применение по п. 10, в котором соотношение AUC_{inf} после перорального введения соединения к AUC_{inf} после перорального введения соединения натощак превышает 1,3.

12. Применение по любому из пп. 1-11 для снижения кортикоспинальной или корковой возбудимости у нуждающегося в этом человека.

13. Применение по любому из пп. 1-9, в котором вводят от 2 до 200 мг соединения.

14. Применение по п. 13, в котором вводят от 2 до 100 мг соединения.

15. Применение по п. 13, в котором вводят от 5 до 50 мг соединения.

16. Применение по п. 13, в котором вводят 10, 20 или 25 мг соединения.

17. Применение по п. 13, в котором вводят 20 мг соединения.

18. Применение по любому из пп. 1-15, в котором вводят по меньшей мере 20 мг соединения.

19. Применение по любому из пп. 1-19, в котором в сутки вводят 5-500 мг соединения.

20. Применение по п. 20, в котором в сутки вводят 20-150 мг соединения.

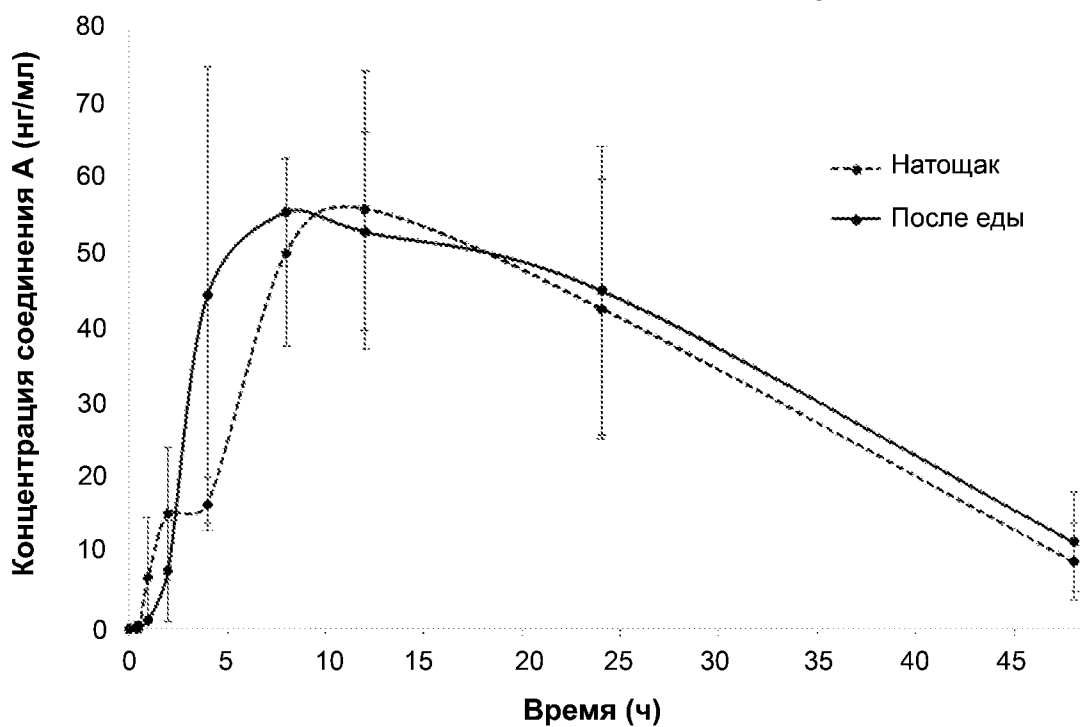
21. Применение по п. 20, в котором в сутки вводят 100 мг соединения.

22. Применение по любому из пп. 1-21, в котором вводят 0,05-2,0 мг/кг соединения.

23. Применение по п. 22, в котором вводят 0,1-1,0 мг/кг соединения.

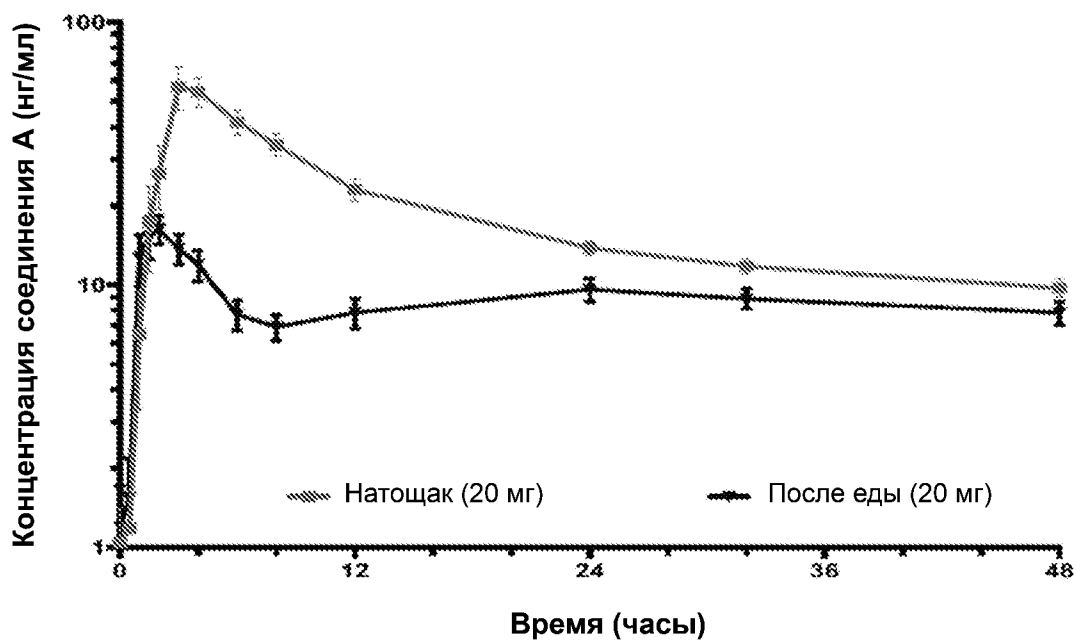
24. Применение по п. 22, в котором вводят 0,2-0,5 мг/кг соединения.

Влияние условий приема пищи на среднюю
концентрацию соединения А в плазме крови у обезьян

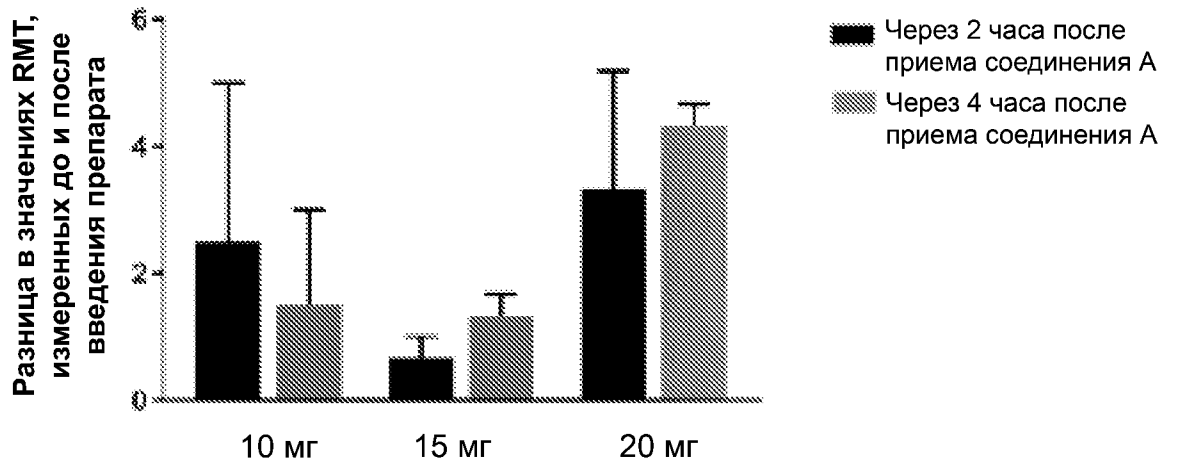
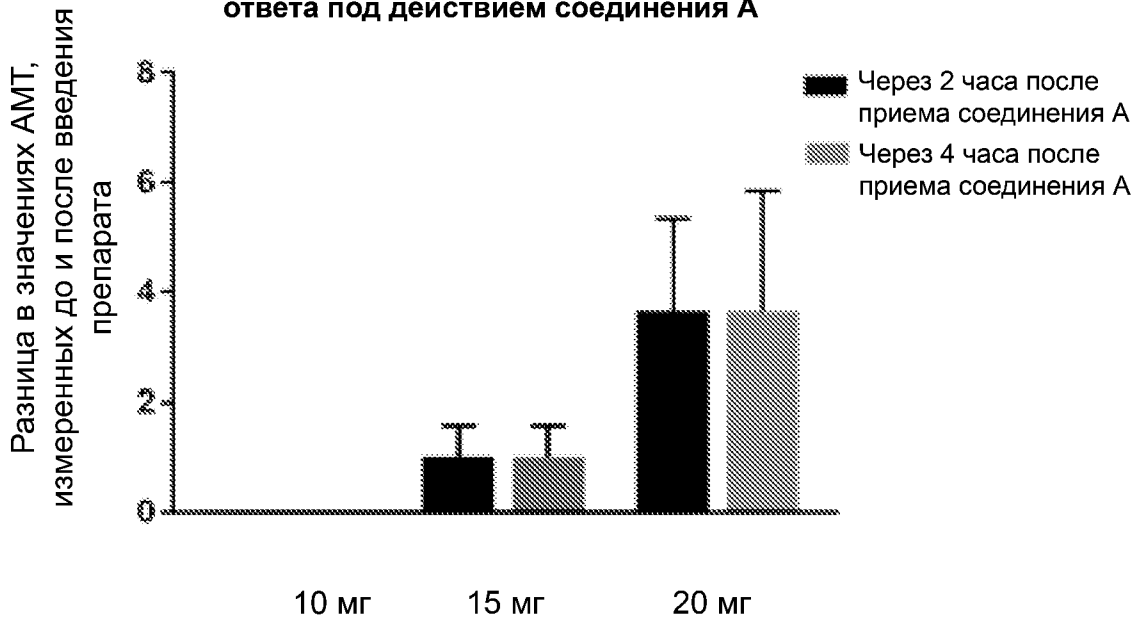


ФИГ. 1

Влияние условий приема пищи на среднюю концентрацию
соединения А в плазме крови у человека

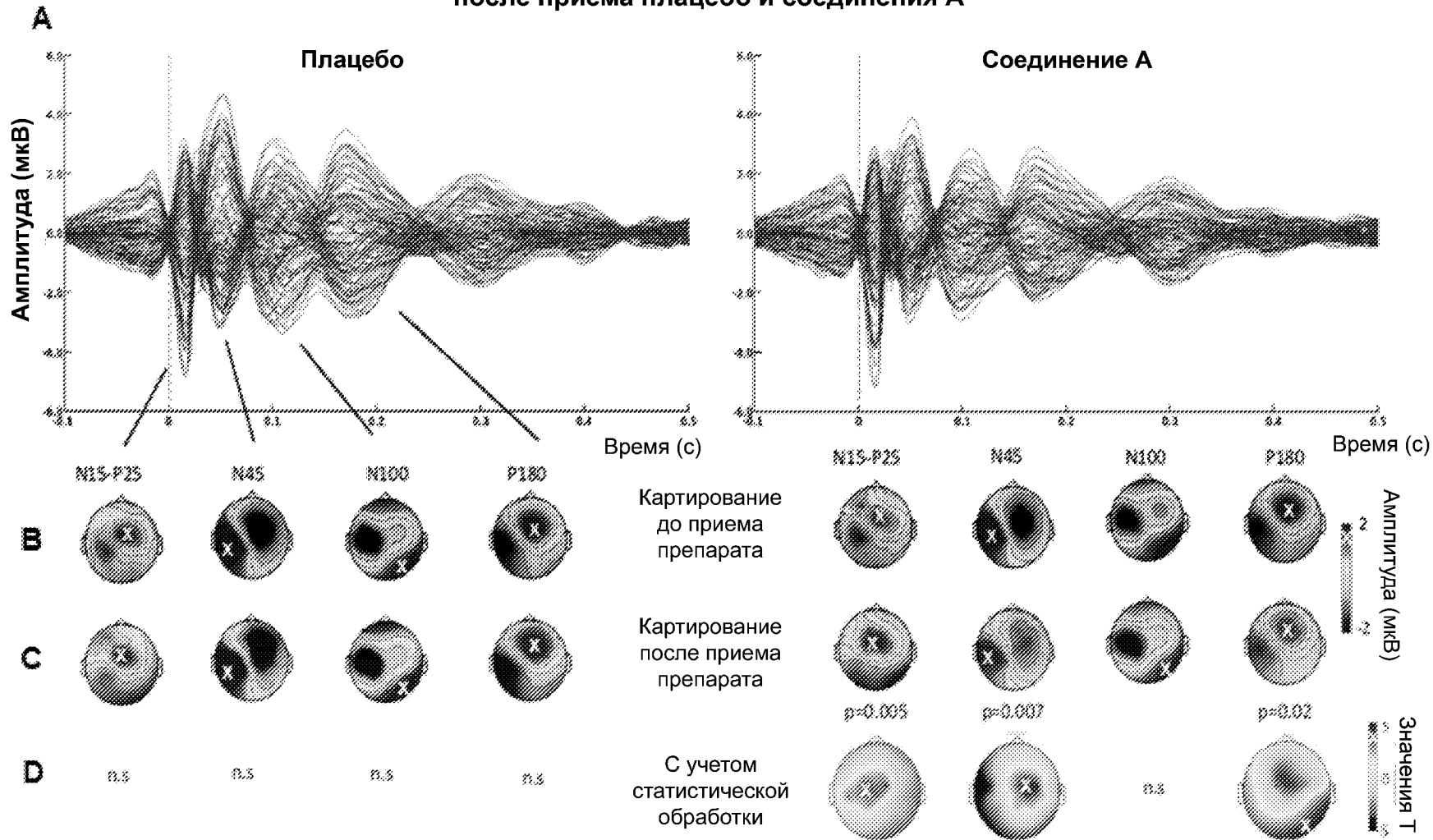


ФИГ. 2

А**Изменения пассивного порога моторного
ответа под действием соединения А****Б****Изменения активного порога моторного
ответа под действием соединения А**

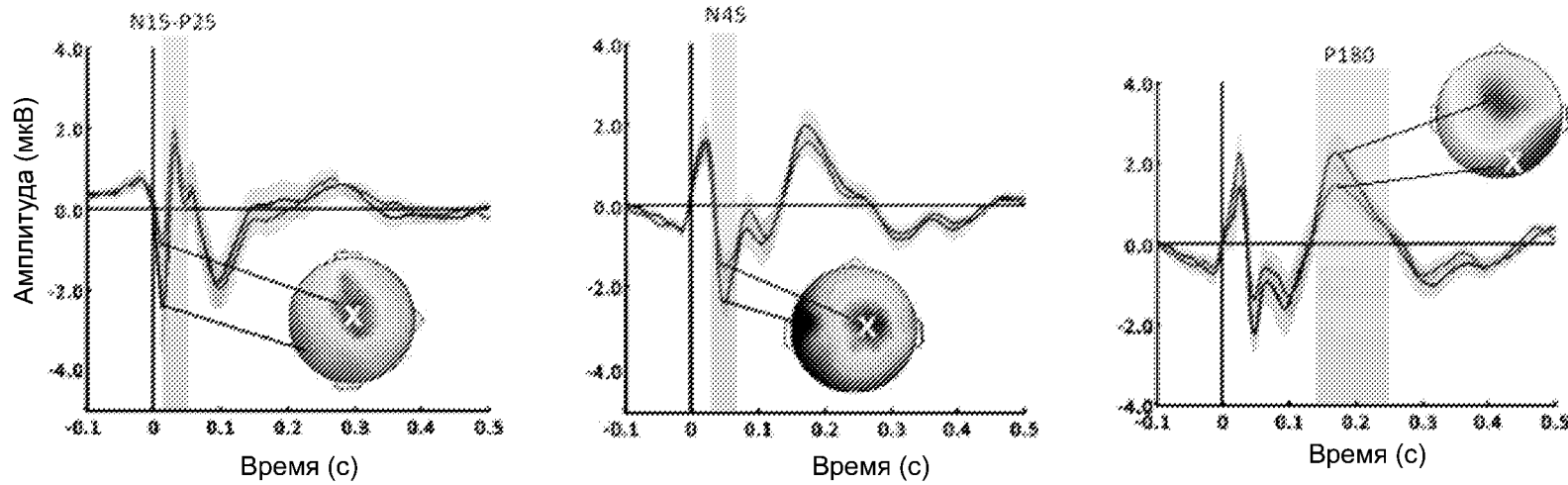
Фиг. 3

Пространственно-временной профиль TMS-вызванных потенциалов
после приема плацебо и соединения А



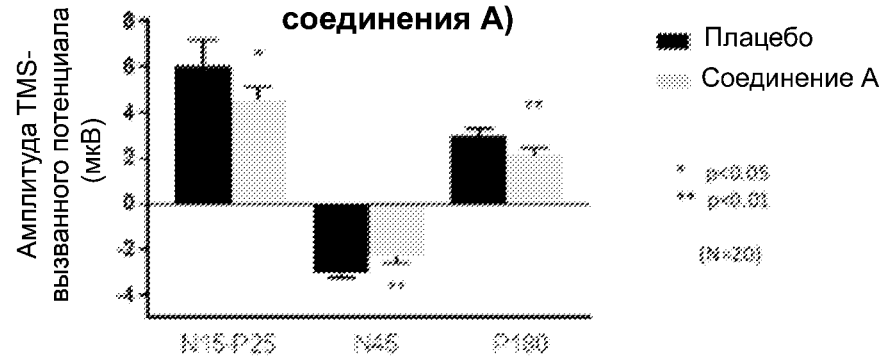
Фиг. 4

Влияние соединения А на амплитуду TMS-вызванных потенциалов при
наибольшей концентрации



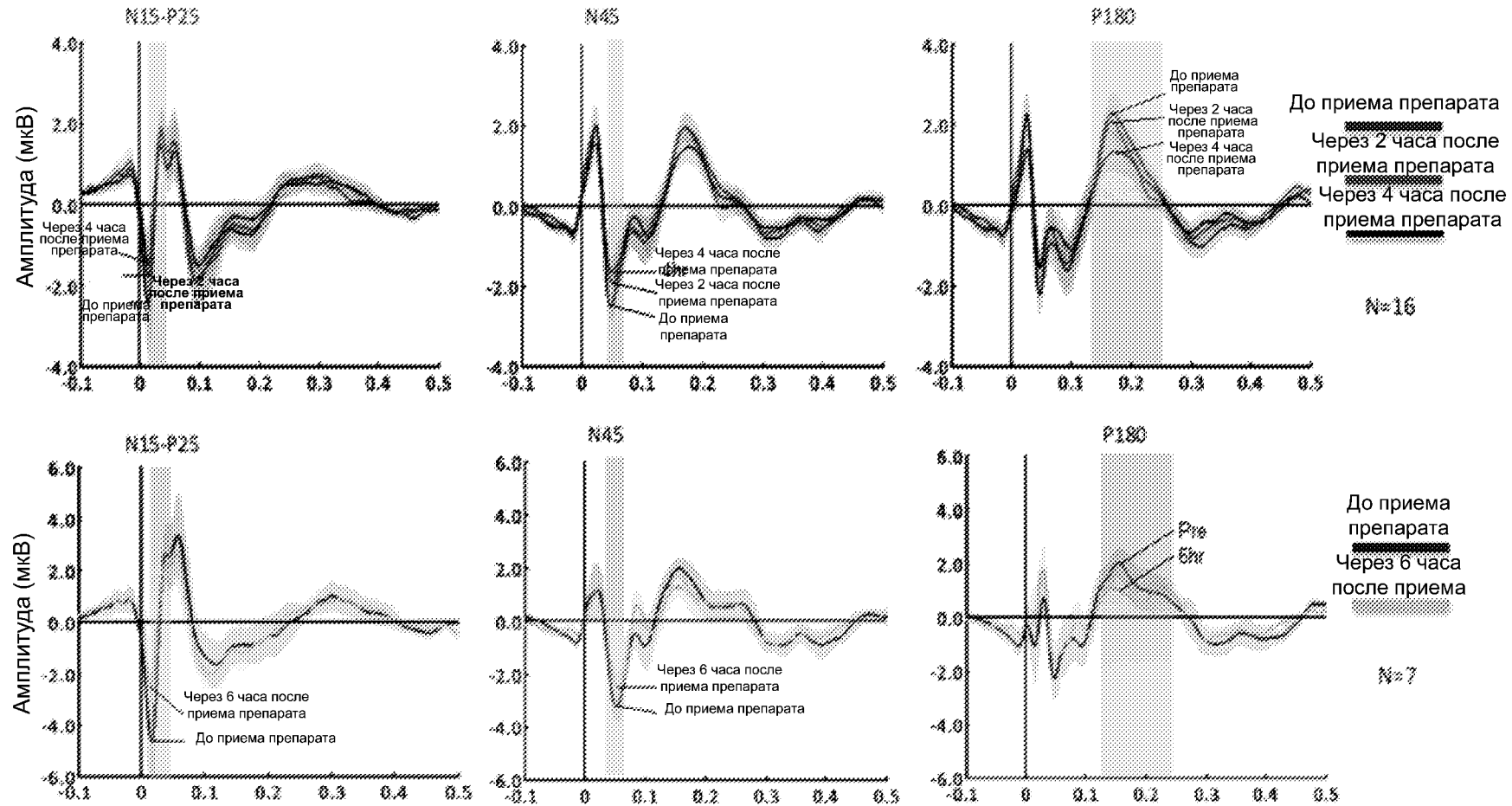
Фиг. 5

TMS-вызванные потенциалы после
приема препарата (плацебо либо
соединения А)



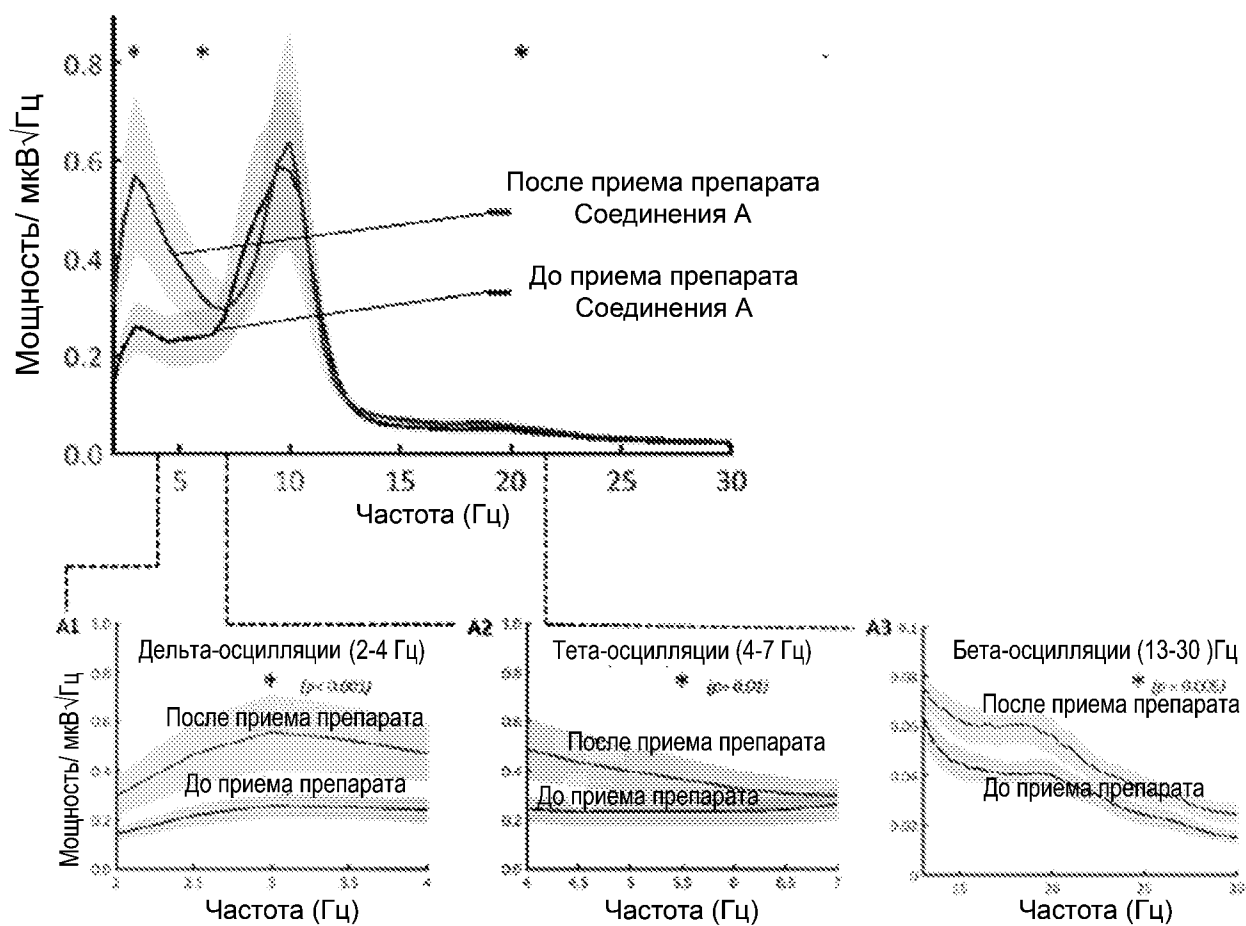
Фиг. 6

**Влияние соединения А на амплитуду TMS-вызванных потенциалов
через 2, 4 и 6 часов после его приема**



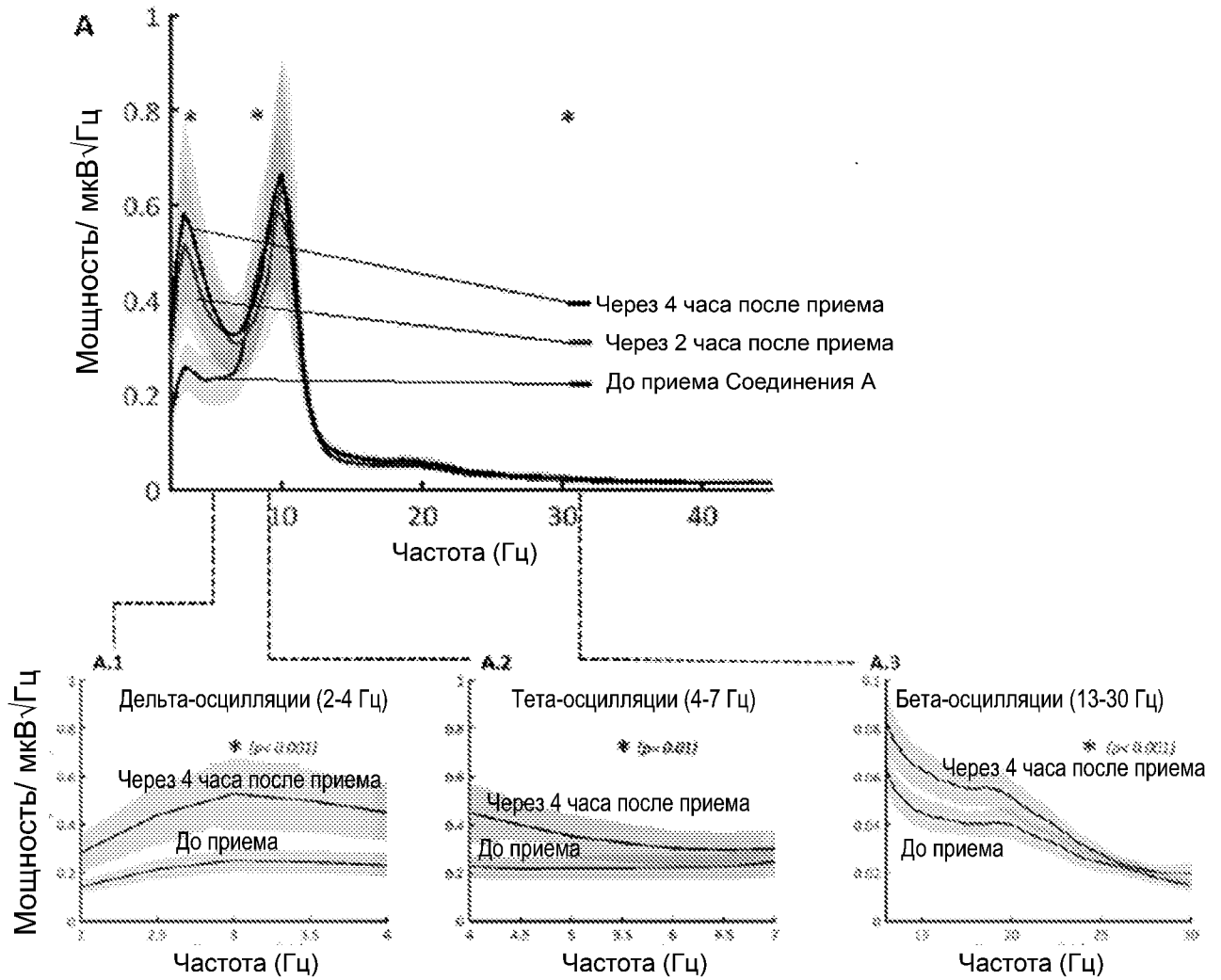
Фиг. 7

**Изменения спонтанной осцилляторной активности мозга
до и после приема соединения А**

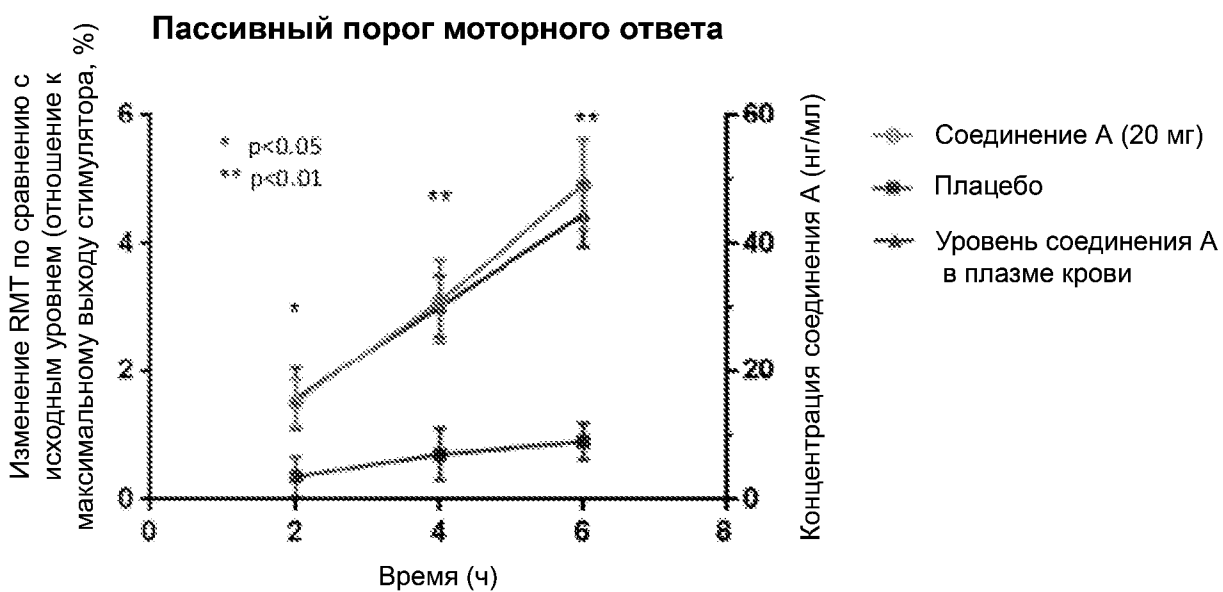


ФИГ. 6

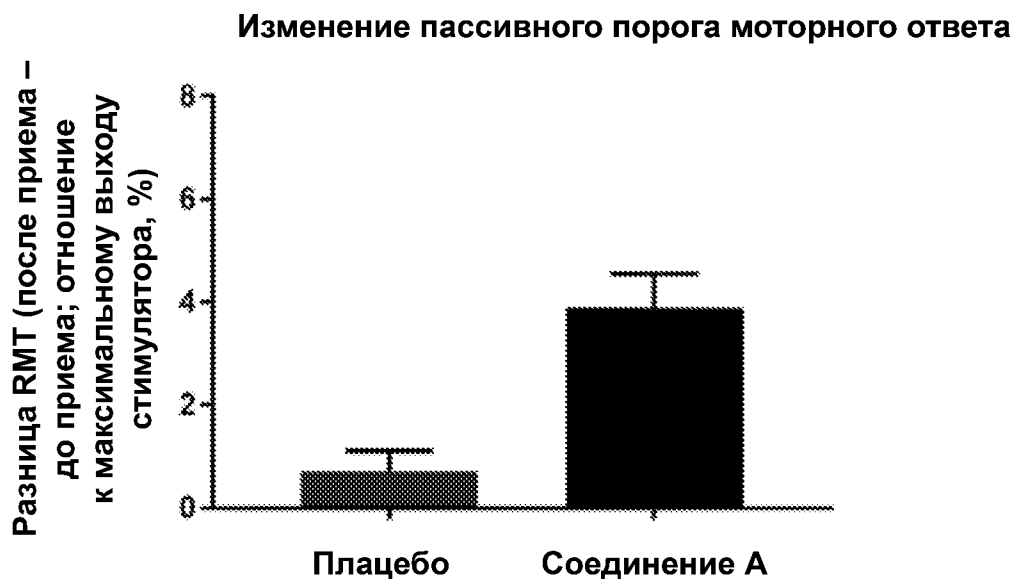
Вызванные соединением А изменения спонтанной осцилляторной активности мозга через 2 и 4 часа после его приема



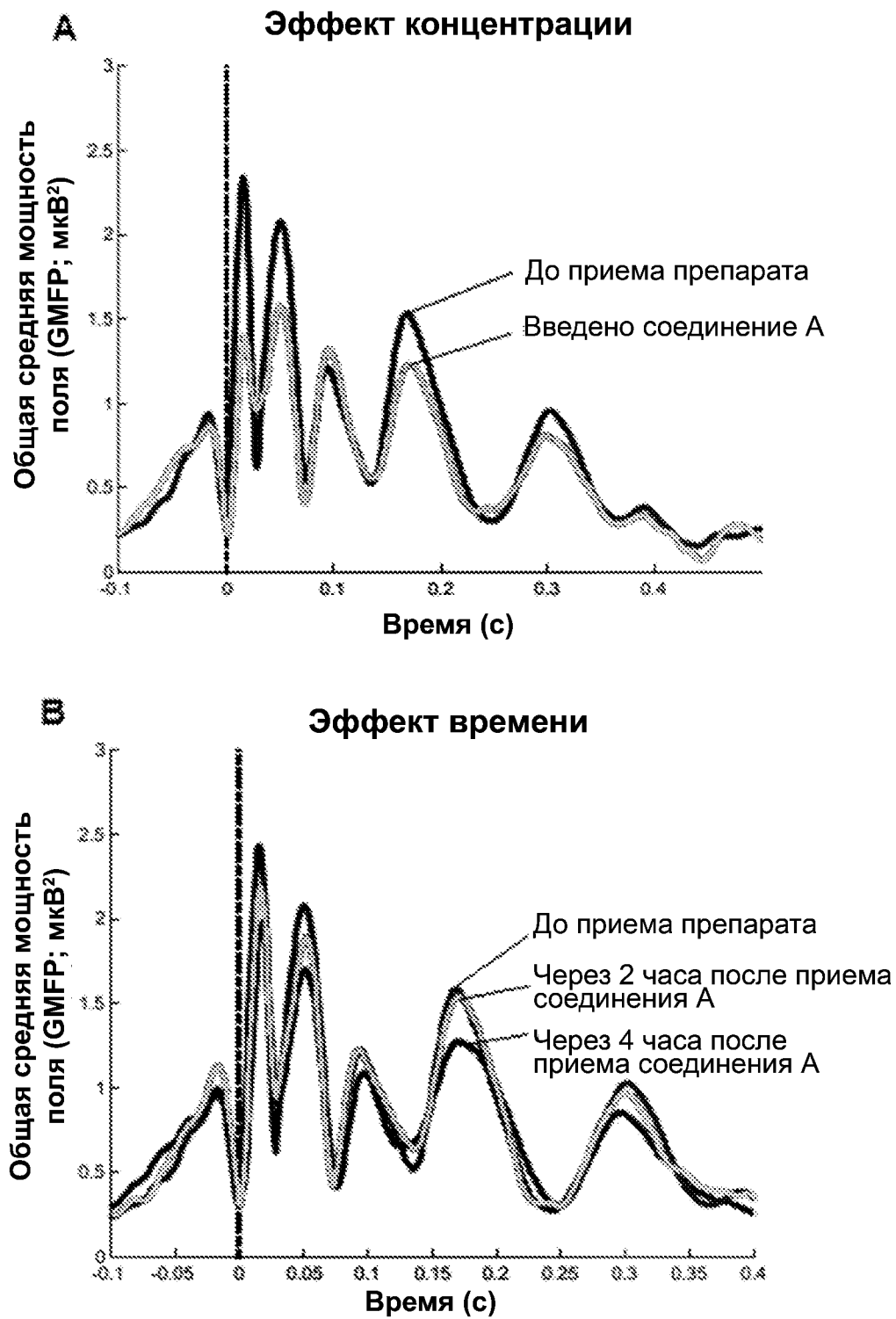
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/031872

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K31/472 A61P25/08
 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, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, EMBL, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/024398 A2 (VERNIER JEAN-MICHEL [US]; DE LA ROSA MARTHA ALICIA [US] ET AL.) 28 February 2008 (2008-02-28) page 1, line 5-9; page 42, line 14-page 44, line 19; Example 11	46-63, 101-116
X	WO 2011/094186 A1 (VALEANT PHARMACEUTICALS INT [US]; VERNIER JEAN-MICHEL [US] ET AL.) 4 August 2011 (2011-08-04) [0002]; [0309]-[0322]; Example 11 ----- -/--	46-63, 101-116

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 30 July 2019	Date of mailing of the international search report 06/08/2019
---	--

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 Borst, Markus
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/031872

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>Paul Goldberg: "XEN1101, a Novel Modulator of Kv7.2/3 for the Treatment of Epilepsy", 22 February 2018 (2018-02-22), pages 1-10, XP055608956, Retrieved from the Internet: URL:https://www.xenon-pharma.com/wp-content/uploads/2018/05/XEN1101_EpilepsyFoundationPresentation_February2018.pdf [retrieved on 2019-07-25] page 7</p>	1-116
A	<p>----- MEIR BIALER ET AL: "Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Thirteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIII)", EPILEPSIA, vol. 58, no. 2, 23 January 2017 (2017-01-23), pages 181-221, XP055608941, NEW YORK, US ISSN: 0013-9580, DOI: 10.1111/epi.13634 Section entitled 10P-2198</p>	1-116
A	<p>----- MARKETA MARVANOVA: "Pharmacokinetic characteristics of antiepileptic drugs (AEDs)", MENTAL HEALTH CLINICIAN, vol. 6, no. 1, 1 January 2016 (2016-01-01), pages 8-20, XP055608971, ISSN: 2168-9709, DOI: 10.9740/mhc.2015.01.008 Section "Absorption" on pages 9-10</p>	1-116
A,P	<p>----- MEIR BIALER ET AL: "Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Fourteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIV). I. Drugs in preclinical and early clinical development", EPILEPSIA, vol. 59, no. 10, 1 October 2018 (2018-10-01), pages 1811-1841, XP055608900, NEW YORK, US ISSN: 0013-9580, DOI: 10.1111/epi.14557 Section entitled XEN1101</p> <p>----- -/--</p>	1-116

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/031872

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	<p>E AYCARDI: "A FIRST IN HUMAN STUDY TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS AND PRELIMINARY PHARMACODYNAMICS OF A NOVEL SMALL MOLECULE KV7.2/7.3 POSITIVE ALLOSTERIC MODULATOR (XEN1101) IN HEALTHY SUBJECTS", 72ND ANNU MEET AM EPILEPSY SOC (NOVEMBER 30-DECEMBER 4, NEW ORLEANS) 2018, 30 November 2018 (2018-11-30), pages 1-2, XP055609043, abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-116

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/031872

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008024398 A2	28-02-2008	AR 062508 A1	12-11-2008
		AU 2007288253 A1	28-02-2008
		BR PI0716715 A2	03-09-2013
		CA 2661462 A1	28-02-2008
		CL 2007002455 A1	18-04-2008
		CN 101563085 A	21-10-2009
		DK 2061465 T3	08-07-2013
		EP 2061465 A2	27-05-2009
		ES 2420960 T3	28-08-2013
		IL 197161 A	30-07-2015
		JP 5419691 B2	19-02-2014
		JP 2010501568 A	21-01-2010
		KR 20090079191 A	21-07-2009
		NO 343575 B1	08-04-2019
		NZ 575652 A	26-08-2011
		PT 2061465 E	15-07-2013
		RU 2009110172 A	27-09-2010
		SG 174095 A1	29-09-2011
		TW 200827339 A	01-07-2008
		US 2008139610 A1	12-06-2008
		WO 2008024398 A2	28-02-2008
ZA 200901977 B	24-02-2010		
WO 2011094186 A1	04-08-2011	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