

1. РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Ангедонія характеризується зниженням здатності до відчуття задоволення та/або зменшенням інтересу до занять справами, що дають задоволення, і є вираженим симптомом багатьох психоневрологічних порушень. Тяжкість ангедонії кількісно визначають згідно з 14-бальною шкалою задоволення Снейта-Гамільтона (SHAPS). Snaith et al., Br. J. Psychiatry 1995; 167: 99 – 103; Nakonezny et al., Int. Clin. Psychopharmacol. 2010; 25(6): 328 – 333.

Ангедонія часто трапляється при депресії, наприклад, при великому депресивному розладі та викликаній стресом депресії. Ангедонія є ключовим симптомом великого депресивного розладу, і вона виявляється приблизно у 70 % людей, які страждають від цього стану. У суб'єктів, які відчувають ангедонію, діагностують депресію, навіть за відсутності інших симптомів, які відображають знижений або пригнічений настрій.

Ангедонію зазвичай вважають одним з переліку негативних симптомів при шизофренії. Хоча для класифікації негативних симптомів шизофренії зазвичай використовують п'ять доменів, факторний аналіз опитувальників виявляє два чинники, один з яких включає дефіцит задоволення та мотивації. Люди з шизофренією, відповідно, відповідно, повідомляють про меншу кількість позитивних емоцій порівняно зі здоровими суб'єктами.

Ангедонія є пов'язаною з порушеннями, викликаними вживанням наркотичних або лікарських речовин, і негативно впливає на результати лікування... Ангедонія часто трапляється у людей, які є залежними від широкого спектра речовин, включаючи алкоголь, опіоїди та нікотин.

Ангедонія часто трапляється при хворобі Паркінсона, причому повідомляється про показники 7 % - 45 %. Ангедонія також трапляється при obsесивно-компульсивних порушеннях (таких як синдром переїдання).

Соціальну ангедонію визначають як відсутність інтересу до соціальних контактів та відсутність задоволення у ситуаціях соціальної взаємодії, і вона характеризується соціальним відчуженням. Ця характеристика зазвичай виявляє себе як байдужість до соціальної взаємодії з іншими людьми.

Сексуальна ангедонія найчастіше виявляється у чоловіків, і її іноді називають "еякуляторною ангедонією." У чоловіків, які страждають від цього стану, еякуляція не супроводжується відчуттям задоволення. Сексуальна ангедонія також трапляється у жінок і виявляється як відсутність задоволення при оргазмі. Вживання селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (SSRI) може викликати сексуальну ангедонію.

Депресія є головною причиною обмеження дієздатності в усьому світі. Однак наявні засоби лікування є лише частково ефективними для багатьох пацієнтів і є пов'язаними з додатковими обмеженнями, включаючи пізній початок терапевтичної дії та небажані побічні ефекти. На даний час затверджені Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) засоби лікування депресії здебільшого складаються з серотонінергічних та норадренергічних агентів, які великою мірою мають спільні базисну фармакологію на механізмі дії, згідно з відкриттями, здійсненими кілька десятиліть тому. Цей брак механістичного різноманіття залишає мало можливостей поліпшення результатів для пацієнтів або індивідуальних підходів до лікування.

При виникненні ангедонії, включаючи випадки, які трапляються при описаних вище різних захворюваннях та станах, з'являється потреба у відповідних засобах лікування ангедонії.

2. КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Даний винахід розкриває певні способи та варіанти застосування низькомолекулярного N-[4-(6-фторо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-2,6-диметилфеніл]-3,3-диметилбутанаміду (у контексті даного винаходу "Сполуки А").

В одному варіанті втілення даний винахід стосується способу лікування ангедонії у суб'єкта, який цього потребує (в оптимальному варіанті ссавця, такого як людина), який включає введення (наприклад, перорально) терапевтично ефективної кількості Сполуки А суб'єктові. У деяких варіантах втілення даний винахід є спрямованим на застосування Сполуки А у лікуванні ангедонії у суб'єкта, який цього потребує (в оптимальному варіанті ссавця, такого як людина). У деяких варіантах втілення суб'єкт з ангедонією страждає від сексуальної ангедонії або соціальної ангедонії. У деяких випадках вищезгаданий спосіб або застосування включає реверсування гіперактивності у вентральній тегментальній області (VTA) у суб'єкта, який має ангедонію.

В одному варіанті втілення ангедонія перед лікуванням Сполукою А має ступінь тяжкості принаймні 4 згідно з вимірюванням за шкалою SHAPS. В інших варіантах втілення ангедонія перед лікуванням Сполукою А має ступінь тяжкості принаймні 5, принаймні 6, принаймні 7, принаймні 8, принаймні 9, принаймні 10, принаймні 11, принаймні 12, принаймні 13 або 14 згідно з вимірюванням за шкалою SHAPS.

У деяких випадках ангедонія, яку лікують шляхом введення Сполуки А, є симптомом психоневрологічного порушення, такого як депресивний розлад, розлад, пов'язаний з вживанням психоактивних речовин, психотичний розлад, розлад особистості, епілептичний розлад або їх комбінація. В одному варіанті втілення депресивний розлад є великим депресивним розладом (MDD). У деяких варіантах втілення депресивний розлад являє собою посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), деструктивний розлад регуляції настрою, стійкий депресивний розлад, біполярний спектральний розлад, біполярну депресію, післяпологову депресію, передменструальний дисфоричний розлад (ПМДР), сезонний афективний розлад (САР), атипову депресію, терапевтичну резистентну депресію (ТРД), депресію, пов'язану з хвилюванням або страхом, порушення адаптації з пригніченим настроєм, тривалої депресивну реакцію, або їх комбінацію. У деяких варіантах втілення розлад, пов'язаний з вживанням психоактивних речовин, включає залежність від однієї або декількох речовин, включаючи алкоголь, кокаїн, опіоїди, нікотин або їх комбінацію. У деяких варіантах втілення психоневрологічним порушенням є шизофренія, шизоафективний розлад або шизотипічний розлад. У деяких варіантах втілення психоневрологічним порушенням є obsесивно-компульсивний розлад, такий як синдром переїдання. У деяких варіантах втілення психоневрологічним порушенням є екстрапірамідальний розлад, хвороба Альцгеймера, деменція, хвороба Паркінсона, ПТСР, нервова анорексія, панічний розлад, синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), хронічний головний біль, включаючи хронічну мігрень з ауру або без неї, мігренозна аура без головного болю, хронічний тензійний головний біль, тривала гемікранія, новий щоденний персистуючий головний біль, деменція, розсіяний склероз або дистимічний розлад. У деяких варіантах втілення епілептичним розладом є епілепсія,

епілепсія з фокальним дебютом або постінсультна епілепсія. У деяких варіантах втілення ангедонія, яку лікують шляхом введення Сполуки А, є пов'язаною з раком, хронічним болем, ВІЛ/СНІД, вовчаком або гіпотиреозом.

У додатковому варіанті втілення спосіб лікування ангедонії, який включає введення терапевтично ефективної кількості Сполуки А, або застосування Сполуки А у лікуванні ангедонії, також включає посилення відкривання калієвого каналу Kv7 у суб'єкта (наприклад, людини).

У ще одному варіанті втілення даний винахід стосується способу відкривання або посилення відкривання калієвого каналу Kv7 у суб'єкта (в оптимальному варіанті ссавця, такого як людина), який включає введення ефективної кількості Сполуки А суб'єктові, або застосування Сполуки А для відкривання або посилення відкривання калієвого каналу Kv7 у суб'єкта, причому суб'єкт страждає від ангедонії, наприклад, від різних типів ангедонії та описаних авторами порушень, які мають симптоми ангедонії, включаючи ангедонію, пов'язану з великим депресивним розладом (MDD), посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), шизофренію, розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин, хворобу Паркінсона, депресію, пов'язану з хвилюванням або страхом, епілепсію або обсесивно-компульсивний розлад (наприклад, синдром переїдання).

У деяких аспектах калієвий канал Kv7 являє собою один або кілька з-поміж Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 або Kv7.5. У деяких випадках відкривання або посилене відкривання одного або кількох з калієвих каналів Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 або Kv7.5 є селективним відносно Kv7.1. В інших випадках спосіб включає відкривання або посилене відкривання калієвого каналу Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3).

У деяких випадках введення Сполуки А суб'єктові включає введення дози від 2 до 200 мг Сполуки А за один раз. В інших випадках введення суб'єктові включає дозу 5-1000 мг раз на день, через день або раз на тиждень. В інших випадках введення суб'єктові включає дозу 0,05-20 мг/кг, наприклад, 0,1-5 мг/кг раз на день, через день або раз на тиждень.

У деяких варіантах втілення представлених способів та застосування Сполуку А перорально вводять суб'єктові (в оптимальному варіанті ссавцеві, такому як людина) у часовому проміжку від приблизно 30 хвилин до до приблизно 2 годин після приймання їжі, наприклад, Сполуку А перорально вводять суб'єктові під час приймання їжі або протягом 15 хвилин після приймання їжі. А альтернативному варіанті Сполуку А перорально вводять суб'єктові без врахування часу попереднього або наступного приймання їжі.

Сполука А є малою молекулою, яку у даний час розробляють для лікування епілептичних нападів, і її застосування як модулятора калієвих каналів описано у Патентах США №№ 8,293,911 та 8,993,593, а також у Заявках США під реєстраційними номерами 16/409,684 та 16/410,851, зміст розкриття яких включено до цього документа шляхом посилання у повному обсязі.

Ці та інші аспекти даного розкриття стануть очевидними після ознайомлення з представленим нижче детальним описом. Для цього у даному документі містяться різні посилання, у яких детальніше описано інформацію існуючого рівня техніки та процедури, і які є включеними до даного документа шляхом посилання у повному обсязі.

3. КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

ФІГ. 1 показує вплив Сполуки А (1, 3 та 8 мг/кг, перорально) у випробуванні підкріплення з прогресуючим співвідношенням (PRT) для всіх щурів (N=32). У вимірюваннях натискання важеля (верхній графік) та переломної точки (нижній графік) статистичну значущість ("зірочка") спостерігали при дозах 3 та 8 мг/кг ($p < 0,05$ пор. з основою).

ФІГ. 2 показує вплив Сполуки А (1, 3 та 8 мг/кг, перорально) у випробуванні підкріплення з прогресуючим співвідношенням (PRT) з порівнянням підгруп щурів з "високим" та "низьким" показником відповіді (N=11/підгрупа). У вимірюваннях натискання важеля (верхній графік) та переломної точки (нижній графік) статистичну значущість ("зірочка") спостерігали при дозах 3 та 8 мг/кг у підгрупах з "низьким" показником відповіді з застосуванням двофакторного змішаного аналізу ANOVA ($p < 0,05$ пор. з основою).

ФІГ. 3 показує вплив Сполуки А (1, 3 та 8 мг/кг, перорально) у випробуванні підкріплення з прогресуючим співвідношенням (PRT) для підгрупи щурів з "низьким" показником відповіді (N=11/підгрупа). При вимірюванні натискання важеля (верхній графік) статистичну значущість ("зірочка") спостерігали при дозах 3 та 8 мг/кг, а при вимірюванні переломної точки (нижній графік) статистичну значущість ("зірочка") спостерігали при дозах 3 мг/кг із застосуванням двофакторного аналізу ANOVA підгрупи з низьким показником відповіді ($p < 0,05$ пор. з основою).

4. ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС винаходу

Даний винахід стосується нових удосконалених способів та застосування Сполуки А, зокрема, для лікування ангедонії шляхом введення Сполуки А суб'єктові, який цього потребує (в оптимальному варіанті, ссавцеві, такому як людина) шляхом перорального введення або іншими шляхами.

У представленому надалі описі розкриття винаходу деякі конкретні деталі викладено з метою забезпечення належного розуміння різних варіантів втілення. Але спеціалістові у даній галузі стане зрозуміло, що описані авторами способи та застосування можуть бути втілені на практиці без цих деталей. В інших випадках загальновідомі структури не було показано або описано детально для уникнення зайвого перевантаження опису варіантів втілення. Якщо контекст не вимагає іншого, по всьому тексту опису та супровідної формули винаходу слово "включати" та його варіанти, такі як "включає" та "включаючи", слід розуміти у відкритому, включному сенсі, тобто, "включаючи, крім інших". Крім того, представлені авторами заголовки призначено лише для зручності, а не для тлумачення обсягу або значення заявленого винаходу.

По всьому тексту опису посилання на "один варіант втілення" або "варіант втілення" означає, що конкретна особливість, структура або характеристика, описана у зв'язку з втіленням, є включеною до принаймні одного варіанта втілення. Таким чином, наявність фраз "в одному варіанті втілення" або "у варіанті втілення" у різних місцях по всьому тексту опису не обов'язково всі стосуються одного варіанта втілення. Крім того, конкретні особливості, структури або характеристики можуть поєднуватись у будь-який придатний спосіб в одному або кількох варіантах втілення. Крім того, вжиті в цьому описі та супровідній формулі винаходу форми однини також включають посилання на форми множини, якщо контекстом прямо не визначено інше. Також слід зазначити, що

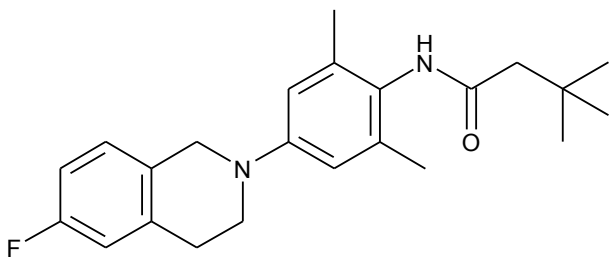
термін "або", як правило, вживають у сенсі, який включає "та/або", якщо контекстом прямо не визначено інше.

4.1. Визначення

У контексті даного опису та супровідної формули винаходу, якщо прямо не зазначено інше, наведені нижче терміни та скорочення мають вказані значення:

"Ангедонія" у контексті даного опису означає помітно знижений інтерес або задоволення від усіх або майже усіх видів діяльності. Ангедонію середнього ступеня іноді називають гіпогедонія.

"Сполука А" означає сполуку, яка має таку формулу:



і має хімічну назву N-[4-(6-фторо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-2,6-диметилфеніл]-3,3-диметилбутанамід. Приготування Сполуки А та її застосування як відкривача Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) описано у Патентах США №№ 8,293,911 та 8,993,593, а також у Заявках США під реєстраційними номерами 16/409,684 та 16/410,851. Сполука А стимулює й посилює відкривання потенціал-активованих калієвих каналів Kv7.2 та Kv7.3 (Kv7.2/Kv7.3), які є важливими для контролювання нейронної збуджуваності. Сполуку А застосовують згідно з описаними авторами способами та застосуванням.

"Соціальна ангедонія" у контексті даного опису означає відсутність інтересу до соціального контакту та відсутність задоволення у соціальних ситуаціях. Соціальна ангедонія характеризується соціальним відчуженням і зазвичай виявляється як байдужість до соціальної взаємодії з іншими людьми. Цю особливість вважають головною характеристикою, а також прогностичним чинником порушень, які належать до спектра шизофренії.

"Терапевтично ефективна кількість" у контексті даного опису означає кількість Сполуки А, яка є достатньою для лікування зазначеного захворювання, порушення або стану, або має зазначений бажаний вплив на захворювання, порушення або стан або один або кілька механізмів, які лежать в основі захворювання, порушення або стану у людини. У деяких варіантах втілення при введенні Сполуки А для лікування ангедонії терапевтично ефективна кількість означає кількість Сполуки А, яка після введення людині лікує або послаблює ангедонію у людини, або демонструє помітний терапевтичний ефект у людини, яка має ангедонію. Цей ефект виявляють, наприклад, через зменшення кількості симптомів ангедонії (наприклад, "уподобання" або "хотіння") або через зниження тяжкості ангедонії.

"Лікування" у контексті даного опису означає терапевтичне застосування, пов'язане з введенням Сполуки А, яке дозволяє послабити зазначене захворювання, порушення або стан або один або кілька механізмів, які лежать в основі вищезгаданого захворювання, порушення або стану, включаючи уповільнення або припинення прогресування захворювання, порушення або стану або одного або кількох механізмів, які лежать у його основі, у людини. У деяких варіантах втілення при введенні Сполуки А для лікування ангедонії лікування означає терапевтичне застосування для уповільнення або зупинення прогресування ангедонії (тобто, уповільнення або зупинення збільшення інтенсивності або частоти ангедонії) та/або реверсію ангедонії. Реверсія ангедонії відрізняється від терапевтичного застосування, яке уповільнює або зупиняє ангедонію, тим, що при застосуванні способу реверсії не лише зупиняється прогресування ангедонії, але й клітинна поведінка певною мірою зсувається у напрямку нормального стану, який би спостерігався за відсутності ангедонії. У деяких варіантах втілення лікування ангедонії, яке включає введення Сполуки А, супроводжується зміною клітинної активності одного або кількох калієвих каналів Kv7 (наприклад, Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 та/або Kv7.5, зокрема, Kv7.2 та/або Kv7.3, необов'язково відносно Kv7.1) у напрямку нормального рівня, який спостерігався б за відсутності ангедонії.

"Після приймання їжі" означає стан після споживання їжі протягом періоду від приблизно 4 годин до перорального введення Сполуки А до приблизно 4 годин після введення Сполуки А. Їжа може бути твердою, рідкою або сумішшю твердої та м'якої їжі з достатнім об'ємом та вмістом жирів для того, щоб швидко не розчинятися й не поглинатися у шлунку. У деяких випадках їжа може бути регулярною їдою, такою як сніданок, обід, вечеря, або, альтернативному варіанті, дитячим харчуванням (наприклад, формулою грудного молока). Сполуку А перорально вводять суб'єктові, наприклад, у період від приблизно 30 хвилин до до приблизно 2 годин після приймання їжі, у найкращому варіанті Сполуку А перорально вводять під час приймання їжі або протягом 15 хвилин після приймання їжі.

"Натщесерце" означає стан відсутності споживання їжі протягом періоду часу від принаймні 4 годин до перорального введення Сполуки А до приблизно 4 годин після введення Сполуки А.

4.2. Варіанти втілення

Автори пропонують способи та застосування активатора Kv7, відомого як Сполука А (N-[4-(6-фторо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-2,6-диметилфеніл]-3,3-диметилбутанамід) як засобу лікування ангедонії. У деяких випадках способи та застосування діють для реверсування гіперактивності у вентральній тегментальній області (VTA), наприклад, шляхом посилення опосередкованого Kv7 М-струму. Ангедонія включає перелічені авторами розлади, наприклад, ангедонію, пов'язану з депресією (наприклад, великий депресивний розлад), а також соціальну ангедонію.

У цій заявці описано дослідження усталених моделей викликані стресом депресії та ангедонії. Наприклад,

уразливих перед CSDS тварин досліджують на соціальне уникнення (парадигма "резидент / чужинець") та випробують у тесті примусового плавання на антидепресантну активність Сполуки А. Таких уразливих тварин також досліджують на перевагу сахарози для вивчення впливу на лікування ангедонії.

У клінічних дослідженнях оцінку ангедонії у людей здійснюють, застосовуючи шкалу задоволення Снейта-Гамільтона (SHAPS), шкалу часу відчуття задоволення (TEPS), витрату зусиль на виконання завдань за винагороду (EEFTR), шкалу задоволення Фосетта-Кларка для фізичного задоволення (FCPCS) або шкалу фізичної ангедонії Чепмена (PAS), наприклад, для порівняння ефекту Сполуки А з плацебо.

У деяких варіантах втілення даний винахід стосується способу лікування ангедонії у суб'єкта, який цього потребує (в оптимальному варіанті ссавця, такого як людина), який включає введення (наприклад, перорально) терапевтично ефективної кількості Сполуки А суб'єктові. Подібним чином у деяких варіантах втілення даний винахід стосується застосування Сполуки А у лікуванні ангедонії у суб'єкта, який цього потребує (в оптимальному варіанті, ссавця, такого як людина).

У деяких випадках суб'єкт з ангедонією, якого піддають лікуванню шляхом введення Сполуки А, страждає від сексуальної ангедонії або соціальної ангедонії. В інших випадках суб'єкт з ангедонією, якого піддають лікуванню шляхом введення Сполуки А, не страждає від сексуальної ангедонії або соціальної ангедонії. У деяких випадках ангедонія, яку лікують шляхом введення Сполуки А, є симптомом психоневрологічного порушення, такого як депресивний розлад, розлад, пов'язаний з вживанням психоактивних речовин, психотичний розлад, розлад особистості, епілептичний розлад, або їх комбінація.

У деяких варіантах втілення психоневрологічним порушенням є депресивний розлад. У деяких таких варіантах втілення депресивним розладом є викликана стресом депресія, великий депресивний розлад (MDD), посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), деструктивний розлад регуляції настрою, стійкий депресивний розлад, біполярний спектральний розлад, біполярна депресія, післяпологова депресія, передменструальний дисфоричний розлад (ПМДР), сезонний афективний розлад (САР), атипова депресія, терапевтична резистентна депресія (ТРД), депресія, пов'язана з хвилюванням або страхом, порушення адаптації з пригніченим настроєм, тривала депресивна реакція, або їх комбінація. У конкретному варіанті втілення депресивним розладом є MDD.

В інших варіантах втілення психоневрологічним порушенням є розлад, пов'язаний з вживанням психоактивних речовин. У деяких варіантах втілення розлад, пов'язаний з вживанням психоактивних речовин, включає залежність від однієї або кількох речовин, включаючи алкоголь, кокаїн, опіоїди, нікотин або їх комбінацію.

У деяких варіантах втілення психоневрологічним порушенням є шизофренія, шизоафективний розлад, шизотипічний розлад, екстрапірамідальний розлад, хвороба Альцгеймера, деменція, хвороба Паркінсона, обсесивно-компульсивний розлад, ПТСР, нервова анорексія, панічний розлад, синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), хронічний головний біль, включаючи хронічну мігрень з аурою або без неї, мігренозна аура без головного болю, хронічний тензійний головний біль, тривала гемікранія, новий щоденний персистуючий головний біль, деменція, розсіяний склероз або дистимічний розлад.

У деяких варіантах втілення епілептичним розладом є епілепсія, епілепсія з фокальним дебютом або постінсультна епілепсія.

У деяких варіантах втілення ангедонія, яку лікують шляхом введення Сполуки А, є пов'язаною з раком, хронічним болем, ВІЛ/СНІД, вовчаком або гіпотиреозом.

У деяких варіантах втілення способ лікування ангедонії шляхом введення терапевтично ефективної кількості Сполуки А або застосування Сполуки А у лікуванні ангедонії включає посилення відкривання калієвого каналу Kv7 у суб'єкта (в оптимальному варіанті ссавця, такого як людина).

У деяких випадках описані авторами способи та застосування включають селективне відкривання або посилення відкривання калієвого каналу Kv7, такого як один або кілька з-поміж Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 або Kv7.5, відносно Kv7.1. У деяких варіантах втілення способ або застосування є селективним для Kv7.2 відносно Kv7.1. В інших варіантах втілення способ або застосування є селективним для Kv7.3 відносно Kv7.1. В інших варіантах втілення способ або застосування є селективним для Kv7.5 відносно Kv7.1. У деяких варіантах втілення способ або застосування є селективним для Kv7.2 та Kv7.3 відносно Kv7.1. У деяких варіантах втілення способ або застосування є селективним для Kv7.2 та Kv7.3 відносно інших калієвих каналів Kv7s. У деяких варіантах втілення способ або застосування є селективним для Kv7.2 та Kv7.3 відносно Kv7.4 та Kv7.5.

У деяких варіантах втілення даний винахід забезпечує способи реверсування гіперактивності у вентральній тегментальній області (VTA) у суб'єкта, який цього потребує (в оптимальному варіанті, ссавця, такого як людина, наприклад, людина, яка страждає від ангедонії), які включають введення (наприклад, перорально) ефективної кількості Сполуки А суб'єктові. Подібним чином у деяких варіантах втілення даний винахід стосується застосування Сполуки А для реверсування гіперактивності у VTA суб'єкта, який цього потребує (в оптимальному варіанті, ссавця, такого як людина, наприклад, людина, яка страждає від ангедонії).

У деяких випадках описані авторами способи та застосування включають селективне відкривання або посилення відкривання калієвого каналу Kv7, такого як один або кілька з-поміж Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 або Kv7.5 відносно Kv7.1. У деяких варіантах втілення способ або застосування є селективним для Kv7.2 відносно Kv7.1. В інших варіантах втілення способ або застосування є селективним для Kv7.3 відносно Kv7.1. В інших варіантах втілення способ або застосування є селективним для Kv7.4 відносно Kv7.1. В інших варіантах втілення способ або застосування є селективним для Kv7.5 відносно Kv7.1. У деяких варіантах втілення способ або застосування є селективним для Kv7.2 та Kv7.3 відносно Kv7.1. У деяких варіантах втілення способ або застосування є селективним для Kv7.2 та Kv7.3 відносно інших калієвих каналів Kv7. У деяких варіантах втілення способ або застосування є селективним для Kv7.2 та Kv7.3 відносно Kv7.4 та Kv7.5.

У деяких варіантах втілення лікування ангедонії досягають через введення Сполуки А пацієнтові. Таке введення здійснюють, наприклад, пероральним, інгаляційним, під'язиковим, букальним, очним, вушним, вагінальним, ректальним, нашкірним, місцевим або крізьшкірним шляхом; шляхом внутрішньовенної,

внутрішньом'язової, інтратекальної або підшкірної ін'єкції; або шляхом імплантації. У деяких варіантах втілення введення є пероральним введенням.

Як альтернативу пероральному введенню у деяких випадках застосовують інші шляхи введення Сполуки А згідно з описаними авторами способами та застосуванням, наприклад, парентеральне введення. Шляхи парентерального введення включають підшкірну, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, внутрішньосуглобову, інтрасиновіальну, інтрастернальну, інтратекальну, внутрішньопечінкову, внутрішньоосередкову та внутрішньочерепну ін'єкцію або інфузію, або імплантацію або інгаляцію. Наприклад, Сполука А може бути введена шляхом ін'єкції, такої як внутрішньовенна, внутрішньом'язова, інтратекальна або підшкірна ін'єкція. У деяких варіантах втілення обговорювані авторами дози Сполуки А є призначеними для перорального введення і можуть бути перетворені на дози, придатні для парентерального введення, включаючи введення шляхом ін'єкції, шляхом зменшення пероральної дози, наприклад, приблизно вдвічі.

Інші шляхи введення, придатні для введення Сполуки А згідно з описаними авторами способами та застосуванням, включають під'язикове та букальне (наприклад, з плівковою або іншою композицією, яка розчиняється у ротовій порожнині під язиком або з внутрішньої сторони щок), очне (наприклад, у формі очних крапель), вушне (наприклад, у формі вушних крапель), пероральну або назальну інгаляцію (наприклад, шляхом інсуфляції або пульверизації), нашкірне або місцеве (наприклад, у формі кремів або лосьйонів) або крізьшкірним (наприклад, у формі шкірних пластирів). Додатково до перорального введення можливе застосування інших ентєральних шляхів введення Сполуки А, включаючи вагінальне та ректальне (наприклад, у формі мазей, супозиторіїв, клізм).

В одному варіанті втілення описані авторами способів та застосування, таких як спосіб застосування у лікуванні ангедонії у суб'єкта, який цього потребує (в оптимальному варіанті ссавця, такого як людина), досягають шляхом введення (наприклад, перорально) терапевтично ефективної кількості Сполуки А, наприклад, від приблизно 0,05 мг/кг до приблизно 20 мг/кг, включаючи кількість від приблизно 0,05 мг/кг до приблизно 10 мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 20 мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 10 мг/кг, від приблизно 0,05 мг/кг до приблизно 5 мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 5 мг/кг, від приблизно 0,05 мг/кг до приблизно 2 мг/кг або від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 2 мг/кг. Більш конкретно типова кількість становить 0,05 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 1,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,3 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,6 мг/кг, 1,7 мг/кг, 1,8 мг/кг, 1,9 мг/кг, 2 мг/кг, 5 мг/кг, 8 мг/кг, 10 мг/кг, 12 мг/кг, 15 мг/кг, 18 мг/кг або 20 мг/кг або будь-який діапазон значень кількості, створений шляхом застосування двох з вищезгаданих значень кількості як кінцевих точок. У деяких аспектах спосіб або застосування включає введення (наприклад, перорально) 0,1-5 мг/кг Сполуки А. У деяких аспектах спосіб включає введення (наприклад, перорально) 0,2-0,5 мг/кг Сполуки А. У деяких аспектах спосіб або застосування включає введення (наприклад, перорально) 0,05-20 мг/кг Сполуки А. У деяких аспектах спосіб включає введення (наприклад, перорально) 1-10 мг/кг Сполуки А.

У деяких випадках даний винахід забезпечує спосіб лікування ангедонії у суб'єкта, який цього потребує (в оптимальному варіанті, ссавця, такого як людина), який включає введення (наприклад, перорально) терапевтично ефективної кількості Сполуки А суб'єктові, причому ангедонія включає різні типи ангедонії та описаних авторами порушень, які мають симптоми ангедонії, включаючи викликану стресом депресію, великий депресивний розлад (MDD), посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), шизофренію, розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин, хворобу Паркінсона, епілепсію, сексуальну ангедонію та соціальну ангедонію, причому Сполуку А вводять суб'єктові у дозі 0,05-5 мг/кг, наприклад, 0,1-5 мг/кг, 0,05-2 мг/кг або 0,1-2 мг/кг, включаючи дозу приблизно 0,05 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,15 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,24 мг/кг, 0,25 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,35 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,75 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,81 мг/кг, 0,85 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,8 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг або 5 мг/кг, або будь-який діапазон значень кількості, створений шляхом застосування двох з вищезгаданих значень кількості як кінцевих точок.

У деяких випадках, даний винахід забезпечує спосіб лікування ангедонії у суб'єкта, який цього потребує (наприклад, у людини), який включає введення (наприклад, перорально) терапевтично ефективної кількості Сполуки А суб'єктові, причому ангедонія включає різні типи ангедонії та описаних авторами порушень, які мають симптоми ангедонії, включаючи викликану стресом депресію, великий депресивний розлад (MDD), посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), шизофренію, розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин, хворобу Паркінсона, сексуальну ангедонію та соціальну ангедонію, причому Сполуку А вводять суб'єктові у дозі 0,5-10 мг/кг, наприклад, 0,5-8 мг/кг, 1-10 мг/кг або 1-8 мг/кг, включаючи дозу приблизно 0,5 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 2,6 мг/кг, 2,8 мг/кг, 3 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5 мг/кг, 5,2 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг або 10 мг/кг, або будь-який діапазон значень кількості, створений шляхом застосування двох з вищезгаданих значень кількості як кінцевих точок.

У деяких варіантах втілення описаних авторами способів та застосування, таких як спосіб застосування у лікуванні ангедонії у суб'єкта, який цього потребує (наприклад, у людини), досягають шляхом введення (наприклад, перорально) терапевтично ефективної кількості Сполуки А, наприклад, від 2 до 200 мг Сполуки А, однією або кількома дозованими одиницями. Наприклад, спосіб може включати введення (наприклад, перорально), однією або кількома дозованими одиницями, приблизно 2 мг, приблизно 3 мг, приблизно 4 мг, приблизно 5 мг, приблизно 6 мг, приблизно 7 мг, приблизно 8 мг, приблизно 9 мг, приблизно 10 мг, приблизно 11 мг, приблизно 12 мг, приблизно 13 мг, приблизно 14 мг, приблизно 15 мг, приблизно 16 мг, приблизно 17 мг, приблизно 18 мг, приблизно 19 мг, приблизно 20 мг, приблизно 21 мг, приблизно 22 мг, приблизно 23 мг, приблизно 24 мг, приблизно 25 мг, приблизно 26 мг, приблизно 27 мг, приблизно 29 мг, приблизно 30 мг, приблизно 31 мг, приблизно 32 мг, приблизно 33 мг, приблизно 34 мг, приблизно 35 мг, приблизно 36 мг, приблизно 37 мг, приблизно 38 мг, приблизно 39 мг, приблизно 40 мг, приблизно 41 мг, приблизно 42 мг, приблизно 43 мг, приблизно 44 мг, приблизно 45 мг, приблизно 46 мг, приблизно 47 мг, приблизно 48 мг, приблизно 49 мг, приблизно 50 мг, приблизно 51 мг, приблизно 52 мг, приблизно 53 мг, приблизно 54 мг, приблизно 55 мг, приблизно 56 мг, приблизно 57 мг, приблизно 58 мг, приблизно 59 мг, приблизно 60 мг,

день. У деяких аспектах пероральне введення суб'єктові (наприклад, людині) включає 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100 або 125 мг Сполуки А на день, наприклад, 100 мг на день.

У деяких випадках вищезгадані денні дози Сполуки А вводять (наприклад, перорально) кількома дозами на день, наприклад, двома, трьома, чотирма або п'ятьма дозами на день. Наприклад, денну дозу 100 мг вводять п'ятьма дозами по 20 мг, чотирма дозами по 25 мг, трьома дозами по 33,3 мг або двома дозами по 50 мг протягом дня.

У деяких варіантах втілення вищезгадані денні дози Сполуки А вводять (наприклад, перорально) єдиною дозою. Наприклад, від приблизно 5, 10, 15, 20, 25 або 30 мг до приблизно 50, 65, 75, 100, 125 або 150 мг Сполуки А на день перорально вводять єдиною дозою, включаючи 10-30 мг, 20-50 мг та 30-80 мг на день єдиною дозою, наприклад, 25-30 мг на день єдиною дозою. Подібним чином будь-яка з доз Сполуки А, обговорюваних у попередніх абзацах, може бути включена до окремої одиничної дозованої форми або до кількох одиничних дозованих форм, наприклад, двох, трьох або чотирьох дозованих форм.

У деяких варіантах втілення описані авторами способи та застосування, при описаному авторами застосуванні щоденних доз, дозволяють досягати стійкого стану для Сполуки А протягом 6-9 днів, наприклад, протягом приблизно 1 тижня.

У деяких варіантах втілення описані авторами способи та застосування для лікування ангедонії шляхом введення (наприклад, перорально) Сполуки А включають введення згідно з 12-годинним (наприклад, двічі на день), 24-годинним (наприклад, раз на день), 48-годинним (наприклад, раз на два дні), 72-годинним, 96-годинним, 5-денним, 6-денним, 1-тижневим або 2-тижневим режимом дозування, зокрема, 12-годинним, 24-годинним або 48-годинним режимами дозування. Такі режими включають введення будь-якої з вищеописаних доз або щоденних доз. Наприклад, даний винахід забезпечує способи лікування ангедонії у суб'єкта, який цього потребує (наприклад, у людини), які включають введення (наприклад, перорально) терапевтично ефективної кількості Сполуки А суб'єктові згідно з 12-годинними, 24-годинними, 48-годинними, 72-годинними, 96-годинними, 5-денними, 6-денними, 1-тижневими або 2-тижневими інтервалами, зокрема, 12-годинними, 24-годинними або 48-годинними інтервалами, причому кількість Сполуки А відповідає будь-якій з вищеописаних доз або денних доз. У деяких з таких варіантів втілення Сполуку А перорально вводять людині після приймання їжі, наприклад, у часовому проміжку від приблизно 30 хвилин до до приблизно 2 годин після приймання їжі, включаючи введення під час приймання їжі або протягом 15 хвилин після приймання їжі.

У додаткових варіантах втілення обговорювані вище способи або застосування у лікуванні ангедонії шляхом введення терапевтично ефективної кількості Сполуки А включає пероральне введення Сполуки А людині після приймання їжі, наприклад, у часовому проміжку від приблизно 30 хвилин до до приблизно 2 годин після приймання їжі, включаючи введення під час приймання їжі або протягом 15 хвилин після приймання їжі. У деяких варіантах втілення пероральне введення Сполуки А людині після приймання їжі значною мірою посилює біодоступність та вплив Сполуки А порівняно з пероральним введенням Сполуки А суб'єктові натщесерце. У деяких варіантах втілення пероральне введення Сполуки А людині після приймання їжі підвищує один або кілька фармакокінетичних параметрів для Сполуки А (наприклад, C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , $t_{1/2}$ і т. ін.) порівняно з пероральним введенням такої самої кількості Сполуки А суб'єктові натщесерце.

У деяких варіантах втілення описані авторами способи та застосування передбачають введення Сполуки А у формі фармацевтично прийнятної пероральної композиції, яка включає Сполуку А та один або кілька фармацевтично прийнятних носіїв або формоутворювачів. Кількість Сполуки А, включеної до цих композицій, може відповідати одному або кільком описаним авторами значенням кількості. У деяких варіантах втілення композиції є стандартними дозами.

Прикладами фармацевтично прийнятних пероральних композицій, які включають Сполуку А, є тверді рецептури (такі як таблетки, капсули, пастилки, драже, гранули, порошки, капсули, облатки, багаточастинкові композиції та плівки), рідкі рецептури (такі як водні розчини, еліксири, тоніки, настої, гідросуміші, суспензії та дисперсії) та аерозольні рецептури (такі як розпилювані композиції та спреї). В одному варіанті втілення фармацевтично прийнятна пероральна композиція Сполуки А включає педіатричну суспензію або гранулят. Усі вищезгадані значення кількості Сполуки А можуть бути включені до цих рецептур, наприклад, капсул, які включають 5, 10, 15, 20, 25, 30 або 35 мг Сполуки А.

Приклади композицій, придатних для парентерального введення Сполуки А, включають стерильні придатні для ін'єкцій розчини, суспензії або дисперсії, включаючи водні або олійні препарати, зокрема, водні. У деяких варіантах втілення Сполуку А вводять згідно з описаним авторами способом або застосуванням у придатній для ін'єкцій стерильній водній рецептурі, яка включає перентерально прийнятний розріджувач або розчинник, такий як вода, розчин Рингера, ізотонічний розчин хлориду натрію, буферні водні розчини та водні розчини, які містять легко змішуваний спирт, такий як 1,3-бутандіол. Додатковими придатними формоутворювачами для парентеральних рецептур Сполуки А є, моно- або дигліцериди; жирні кислоти, такі як олеїнова кислота та її гліцеридні похідні; природні фармацевтично прийнятні олії, такі як оливкова олія або рицинова олія, включаючи їхні поліоксидетилізовані варіанти; довголанцюгові спиртові розріджувачі або диспергатори, такі як алкілцелюлози, включаючи карбоксиметилцелюлозу; та поверхнево-активні речовини, такі як Tweens, Spans та інші емульгатори або посилювачі біодоступності.

У ще одному варіанті втілення пропонуються комплекти для перорального введення Сполуки А для лікування ангедонії. Такі комплекти включають певну кількість пероральних одиничних дозованих форм Сполуки А у комбінації з інструкціями з перорального введення Сполуки А.

Авторами описано додаткові варіанти втілення та приклади даного винаходу. Ці варіанти втілення та приклади є пояснювальними, і їх не слід розглядати як такі, що обмежують обсяг заявленого винаходу.

4.3. Пронумеровані варіанти втілення

Варіант втілення 1. Спосіб лікування ангедонії у людини, яка цього потребує, який включає введення терапевтично ефективної кількості Сполуки А людині; причому Сполукою А є N-[4-(6-фторо-3,4-дигідро-1H-

ізохінолін-2-іл)-2,6-диметилфеніл]-3,3-диметилбутанамід.

Варіант втілення 2. Спосіб реверсування гіперактивності у вентральній тегментальній області (VTA) у людини, яка цього потребує, який включає введення ефективної кількості Сполуки А людині; причому Сполукою А є N-[4-(6-фторо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-2,6-диметилфеніл]-3,3-диметилбутанамід; і людина страждає від ангедонії.

Варіант втілення 3. Спосіб за варіантом втілення 1 або варіантом втілення 2, причому спосіб включає посилення відкривання калієвого каналу Kv7 у людини.

Варіант втілення 4. Спосіб посилення відкривання калієвого каналу Kv7 у людини, який включає введення ефективної кількості Сполуки А людині; причому Сполукою А є N-[4-(6-фторо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-2,6-диметилфеніл]-3,3-диметилбутанамід; і людина страждає від ангедонії.

Варіант втілення 5. Спосіб за варіантом втілення 3 або варіантом втілення 4, причому калієвим каналом Kv7 є один або кілька з-поміж Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 або Kv7.5.

Варіант втілення 6. Спосіб за варіантом втілення 5, причому спосіб є селективним для посилення відкривання одного або кількох з-поміж Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 або Kv7.5 відносно Kv7.1.

Варіант втілення 7. Спосіб за варіантом втілення 3 або варіантом втілення 4, причому спосіб включає відкривання калієвого каналу Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3).

Варіант втілення 8. Спосіб за будь-яким із варіантів втілення 1-7, причому ангедонія включає сексуальну ангедонію.

Варіант втілення 9. Спосіб за будь-яким із варіантів втілення 1-7, причому ангедонія включає соціальну ангедонію.

Варіант втілення 10. Спосіб за будь-яким із варіантів втілення 1-7, причому ангедонія є симптомом психоневрологічного порушення.

Варіант втілення 11. Спосіб за варіантом втілення 10, причому психоневрологічним порушенням є депресивний розлад, розлад, пов'язаний з вживанням психоактивних речовин, психотичний розлад, розлад особистості, епілептичний розлад, або їх комбінація.

Варіант втілення 12. Спосіб за варіантом втілення 11, причому психоневрологічним порушенням є депресивний розлад.

Варіант втілення 13. Спосіб за варіантом втілення 12, причому депресивним розладом є викликана стресом депресія, великий депресивний розлад (MDD), посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), деструктивний розлад регуляції настрою, стійкий депресивний розлад, біполярний спектральний розлад, біполярна депресія, післяпологова депресія, передменструальний дисфоричний розлад (ПМДР), сезонний афективний розлад (САР), атипова депресія, терапевтична резистентна депресія (ТРД), депресія, пов'язана з хвилюванням або страхом, порушення адаптації з пригніченим настроєм, тривала депресивна реакція, або їх комбінація.

Варіант втілення 14. Спосіб за варіантом втілення 12, причому депресивним розладом є MDD.

Варіант втілення 15. Спосіб за варіантом втілення 11, причому психоневрологічним порушенням є розлад, пов'язаний з вживанням психоактивних речовин.

Варіант втілення 16. Спосіб за варіантом втілення 15, причому розлад, пов'язаний з вживанням психоактивних речовин, включає залежність від алкоголю, кокаїну, опіоїдів або нікотину.

Варіант втілення 17. Спосіб за варіантом втілення 10, причому психоневрологічним порушенням є шизофренія, екстрапірамідальний розлад, хвороба Альцгеймера, деменція, хвороба Паркінсона, шизоафективний розлад, шизотипічний розлад, obsесивно-компульсивний розлад, ПТСР, нервова анорексія, панічний розлад, синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), або дистимічний розлад.

Варіант втілення 18. Спосіб за варіантом втілення 10, причому психоневрологічним порушенням є епілептичний розлад.

Варіант втілення 19. Спосіб за варіантом втілення 18, причому епілептичним розладом є епілепсія, хронічний головний біль, включаючи хронічну мігрень з аурую або без неї, мігренозна аура без головного болю, хронічний тензійний головний біль, тривала гемікранія, новий щоденний персистуючий головний біль, постінсультна епілепсія, деменція, розсіяний склероз, рак, хронічний біль, ВІЛ/СНІД, вовчак або гіпотиреоз.

Варіант втілення 20. Спосіб за будь-яким із варіантів втілення 1-19, причому Сполуку А перорально вводять людині.

Варіант втілення 21. Спосіб за будь-яким із варіантів втілення 1-20, причому Сполуку А вводять людині у дозі від 2 до 200 мг.

Варіант втілення 22. Спосіб за варіантом втілення 20, причому Сполуку А вводять людині у дозі від 5 до 100 мг.

Варіант втілення 23. Спосіб за варіантом втілення 20, причому Сполуку А вводять людині у дозі від 5 до 80 мг.

Варіант втілення 24. Спосіб за варіантом втілення 20, причому Сполуку А вводять людині у дозі від 5 до 40 мг.

Варіант втілення 25. Спосіб за будь-яким із варіантів втілення 1-20, причому Сполуку А вводять людині у дозі принаймні 5 мг.

Варіант втілення 26. Спосіб за варіантом втілення 25, причому Сполуку А вводять людині у дозі принаймні 10 мг.

Варіант втілення 27. Спосіб за варіантом втілення 25, причому Сполуку А вводять людині у дозі принаймні 20 мг.

Варіант втілення 28. Спосіб за будь-яким із варіантів втілення 1-20, причому Сполуку А вводять людині у дозі 5-1000 мг на день або на тиждень.

Варіант втілення 29. Спосіб за варіантом втілення 28, причому Сполуку А вводять людині у дозі 5-500 мг на день або на тиждень.

Варіант втілення 30. Спосіб за варіантом втілення 28, причому Сполуку А вводять людині у дозі 5-250 мг на день або на тиждень.

Варіант втілення 31. Спосіб за варіантом втілення 28, причому Сполуку А вводять людині у дозі 5-150 мг на день.

Варіант втілення 32. Спосіб за варіантом втілення 28, причому Сполуку А вводять людині у дозі 100 мг на день.

Варіант втілення 33. Спосіб за будь-яким із варіантів втілення 1-32, причому Сполуку А вводять людині у дозі 0,05-20 мг/кг.

Варіант втілення 34. Спосіб за варіантом втілення 33, причому Сполуку А вводять людині у дозі 0,1-5 мг/кг.

Варіант втілення 35. Спосіб за будь-яким із варіантів втілення 1-34, причому Сполуку А перорально вводять людині у часовому проміжку від приблизно 30 хвилин до приблизно 2 годин після приймання їжі.

Варіант втілення 36. Спосіб за варіантом втілення 35, причому Сполуку А перорально вводять людині під час приймання їжі або протягом 15 хвилин після приймання їжі.

Варіант втілення 37. Спосіб за будь-яким із варіантів втілення 1-36, причому ангедонія перед лікуванням Сполукою А має ступінь тяжкості принаймні 5 згідно з вимірюванням за шкалою задоволення Снейта-Гамільтона (SHAPS).

Варіант втілення 38. Спосіб за варіантом втілення 37, причому ангедонія перед лікуванням Сполукою А має ступінь тяжкості принаймні 9 згідно з вимірюванням за шкалою SHAPS.

5. ПРИКЛАДИ

Дослідження здійснювали для визначення ефекту Сполуки А у моделі ангедонії на гризунах, наприклад, випробування підкріплення з прогресуючим співвідношенням (PRT). Додаткові дослідження здійснюють для визначення ефекту Сполуки А, за його наявності, у визначених моделях ангедонії.

5.1. Приклад 1. Вплив Сполуки А на мотивацію у щурів, натренованих реагувати на наявність їжі у режимі підкріплення з прогресуючим співвідношенням

Мета цього дослідження полягала у випробуванні впливу Сполуки А (1, 3 або 8 мг/кг, перорально) на мотивацію, який вимірювали у щурів, які реагували на їжу у режимі підкріплення з прогресуючим співвідношенням (PR). Випробувальні вимірювання включали загальну кількість натискань важеля та кількість винагород (кульок корму), отриманих ними (переломна точка).

5.1.1. Вступ

Задача прогресуючого співвідношення (PR) представляє міжвидовий трансляційний підхід, який застосовують для вимірювання мотиваційної поведінки, також як міри ангедонії (див., наприклад, Hodos W., Science 1961, 134: 943-944; Spierling et al., Physiol Behav. 2017, 177: 99-106; Radke et al., Pharmacol Biochem Behav. 2015, 129: 51-55; Hauser et al., Hormones and Behavior 2009, 56: 364-375; Merali et al., Psychopharmacology 2003, 165: 413-418; Marchese et al., Int J Neuropsychopharmacology 2013, 16: 1611-1621; Karlsson et al., Hippocampus 2018, 28(7): 512-522; Strauss et al., Schizophr Res. 2016, 170(1): 198-204; та Gunthorpe et al., Epilepsia 2012, 53(3): 412-424). У гризунів основний план випробування включає тренування суб'єктів натискати важіль для отримання їжі як винагороди (45 мг кульок Bioserve) згідно з планом, у якому кількість відповідей, необхідних для отримання кульки, збільшувалася для наступних підкріплювальних стимулів. У даному дослідженні застосовували прогресуюче співвідношення, виведене зі співвідношення рівняння $= [5 \times e^{(0,2 \times \text{к-сть підкріплювальних стимулів})} - 5]$, і воно становило: 2, 4, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 32, 40, 50, 62, 77, 95, 118, 145, 178 і т. д. Таким чином, від щурів вимагалось натискання важеля дедалі збільшувати кількість разів для отримання кожної наступної винагороди до досягнення переломної точки, наприклад, невідповідності вимозі плану. Переломну точку визначали, коли щур не міг заробити кульку протягом 20-хвилинного періоду. У такий спосіб забезпечували кількісне вимірювання зусилля, яке тварина мала витратити для даного підкріплювального стимулу, яке тлумачили як міру мотивації. На основі кількості отриманої їжі протягом типового сеансу випробування (наприклад, переломна точка 10-12, відповідає 0,45-0,54 г їжі) реагування обмежують кількістю зусиль, яку тварина готова витратити для однієї кульки корму, а не такими чинниками, як насичення.

Щурів розділяють на категорії на основі різниці у переломній точці PR, наприклад, на "низьких" та "високих" відповідачів. Важливим є те, що "низькі" відповідачі не характеризуються ознаками слабого здоров'я (наприклад, зниженою масою тіла) або сенсомоторним дефіцитом, а демонструють більшу мотиваційну ангедонію, яку вимірюють за PRT. Мотиваційний дефіцит зазвичай спостерігають при ангедонії, пов'язаній з багатьма нейрофізіологічними порушеннями, такими як депресія, деменція та шизофренія (Lacôt et al., Alzheimer's and Dementia 2017, 13: 84-100), і ефективність у лікуванні щурів, які є "низькими" відповідачами, є показником ефективності у лікуванні більш значної або важкої ангедонії.

Первинна мета цієї пропозиції полягала в оцінці впливу Сполуки А на мотиваційну поведінку самців щура Long Evans у режимі прогресуючого співвідношення. Використовували велику (N=32) когорту щурів, і ефект Сполуки А досліджували як в усіх щурів, так і у підгрупі "низьких" відповідачів на основі когорти нижчого терцилю (N=11) згідно з записами показників відповіді вихідного рівня за 5 днів до початку дослідження.

5.1.2. План дослідження:

Таблиця 1

Ключові події дослідження

Дослідження	Процедура
Навчання PR	Навчання за планом PR
Задача PR	Сполука А – План PR

5.1.3. Експериментальні матеріали Досліджуваний(і) препарат(и)

5.1.3.1. Сполука А (партія #12)

Дозована форма: Сполуку А суспендували у 0,5 % СМС-На та 0,1 % Tween 80 в очищеній воді і обробляли ультразвуком до повного розчинення. Препарат вводили в об'ємі 10 мл/кг перорально.

Випробувані дози: 1, 3, 8 мг/кг.

Підготовчий час: 120 хвилин.

5.1.3.2. D-амфетамін (партія #11-MWC-62-1)

Дозована форма: D-Амп суспендували у 0,9 % сольового розчину і обробляли ультразвуком до повного розчинення. Препарат вводили в об'ємі 1 мл/кг, внутрішньочеревинно.

Випробувана доза: 0,6 мг/кг.

Підготовчий час: 10 хвилин.

5.1.4. Матеріали та способи

Випробувальна система: до дослідження включали тридцять два (32) самці щура Long Evans, яких раніше піддавали експериментам.

Відбір та розподіл тварин: усі тварини вважалися задовільними з точки зору дослідження без виражених ознак слабого здоров'я.

Утримання та поведінки у випробувальній системі: Тварин розміщували по одній і отримували у режимі обмеженого раціону, згідно з яким їм давали приблизно 18-20 г стандартного лабораторного корму раз на день по завершенню процедур дослідження (з 16:00 по 18:00). Вода була доступною без обмежень, за винятком сеансів навчання/тестування. Тварин тримали у циклі 12 год. / 12 год. світла/темряви, і всі випробування проводили під час світлового циклу. Усі процедури з використанням тварин виконували згідно з принципами Канадської ради з догляду за тваринами (CCAC).

Режим прогресуючого співвідношення: випробування препаратів здійснювали згідно з планом повторних вимірювань, причому кожна тварина отримувала кожне лікування під час повторюваних сеансів випробування. Суб'єктами служили 32 самці щура Long Evans, яких раніше піддавали експериментам.

Сполуку А випробували у 3-х дозах, плюс інертна основа як контроль (0,5 % СМС та 0,1 % Tween 80 в очищеній воді) та еталонний контроль (D-амфетамін 0,6 мг/кг, внутрішньочеревинно) (наприклад, 5 циклів), як показано у Таблиці 2, у режимі PR. По буднях між випробуваннями усіх тварин продовжували навчати за стандартних умов для підтримання досягнутих показників. Випробування препаратів здійснювали двічі на тиждень з 3-4-денним періодом вимивання між сеансами лікування. Таким чином, для завершення випробування препаратів вимагалось приблизно 3 тижні.

Таблиця 2

Експериментальні групи

Група	Лікування
1	Основа; 0,5 % СМС+0,1 % Tween 80 в очищеній воді (перорально)
2	Сполука А (1 мг/кг, перорально)
3	Сполука А (3 мг/кг, перорально)
4	Сполука А (8 мг/кг, перорально)
5	D-амфетамін (0,6 мг/кг, внутрішньочеревинно)

Статистичні аналізи: первинні вимірювання ефективності у режимі PR (наприклад, кількість натискань важеля, кількість отриманих винагород (переломна точка) та тривалість сеансу) виражали як середнє значення та SEM. Дані кожного вимірювання аналізували з застосуванням однофакторного дисперсійного аналізу повторних вимірювань ANOVA (Statistica Version 11, Statsoft Inc. [2012]). Тварин також класифікували за їхньою ефективністю, яку вимірювали протягом 7 днів перед початком випробування. На основі цієї класифікації тварин розподіляли по групах як "нижчих" відповідачів (наприклад, група нижчого терцилю, N=11) або "високих" відповідачів (наприклад, група вищого терцилю, N=11), і кожне вимірювання ефективності оцінювали шляхом двофакторного змішаного аналізу ANOVA (лікування: у межах; підгрупа: між) (Statistica Version 11, Statsoft Inc. [2012]). Середній терциль виключали з аналізу підгруп. Логарифмічне перетворення також здійснювали на даних натискання важеля для зменшення асиметричного розподілу даних до нормального. У разі значного основного ефекту здійснювали планові апостеріорні порівняння між групами, які отримували індиферентну основу та лікування (критерій Даннетта або тест найменш значущої різниці). Значущість установлювали на $P < 0,05$.

5.1.5. Результати

Усі щури (N=32): аналіз груп, які отримували основу та Сполуку А (1, 3 та 8 мг/кг) виявив значний основний вплив на натискання важеля ($F_{3,93}=5,6$; $P < 0,01$) та переломну точку ($F_{3,93}=6,6$; $P < 0,01$). Наступний критерій Даннетта виявив значне збільшення в обох вимірах після попереднього лікування Сполукою А (3 та 8 мг/кг) відносно основи. Для порівняння усі щури отримували додаткове попереднє лікування D-амфетаміном (0,6 мг/кг, внутрішньочеревинно). D-амфетамін забезпечував значне збільшення показників натискання важеля (Veh: 334+38; AMP: 893+131; $P < 0,01$ парний Т-критерій) та переломної точки відносно попереднього лікування індиферентною основою (Veh: 11,5+0,5; AMP: 14,7+0,7; $P < 0,01$ парний Т-критерій). Див. Фіг. 1 та Таблиці 3-5.

Таблиця 3

MS	F	P	Часткова ета у квадрати
21665476	86,15223	0,000000	0,735387

251479			
125614	5,55929	0,001490	0,152062
22595			
Ком. №	Критерій Даннетта; змінн. DV_1 (Yellabelly) Імовірність апостеріорного критерію (двостороннього) Похибка: у межах MSE=22595, DoF=93,00		
	Лікування	{1} 334,19	
1	Основа	-	
2	Спол. А (1 мг/кг)	0,287039	
3	Спол. А (3 мг/кг)	0,017173	
4	Спол. А (8 мг/кг)	0,000599	

Таблиця 4

MS	F	P	Часткова ета у квадраті
18600,38	134,1940	0,000000	0,959487
25,33			
14,40	6,6301	0,000416	0,176191
2,17			
Ком. №	Критерій Даннетта; змінн. DV_1 (Yellabelly) Імовірність апостеріорного критерію (двостороннього) Похибка: у межах MSE=2.1725, DoF=93,00		
	Лікування	{1} 11,469	
1	Основа	-	
2	Спол. А (1 мг/кг)	0,999602	
3	Спол. А (3 мг/кг)	0,021630	
4	Спол. А (8 мг/кг)	0,001697	

Таблиця 5

Дані (N=32)

	Основа			Спол. А (1 мг/кг)			Спол. А (3 мг/кг)		
	Натискання важеля	Винаг.	Трив. сеансу	Натискання важеля	Винаг.	Трив. сеансу	Натискання важеля	Винаг.	Трив. сеансу
AVG	334,2	11,5	17,1	392,4	11,5	16,9	439,3	12,5	22,6
SEM	38,0	0,5	1,0	60,9	0,6	1,6	40,2	0,4	2,0
	Спол. А (8 мг/кг)			D-амфетамін (0,6 мг/кг)					
	Натискання важеля	Винаг.	Трив. сеансу	Натискання важеля	Винаг.	Трив. сеансу			
AVG	479,8	12,8	21,1	893,0	14,7	44,8			
SEM	56,7	0,5	1,4	130,5	0,7	3,1			

Порівняння підгруп "високих" та "низьких" відповідачів (N=11/підгрупу): при вимірюванні натискання важеля та переломної точки двофакторний критерій ANOVA виявив основний ефект підгрупи ($F_{1,20} \geq 25,1$; $P < 0,01$), що відображає загальну різницю у підтримуваному їжею реагуванні між двома крайніми підгрупами. При вимірюванні натискання важеля був відсутній основний ефект лікування ($F_{3,60} = 2,0$; $P = 0,13$; NS) або взаємодії лікування x підгрупи ($F_{3,60} = 1,7$; $P = 0,17$; NS), хоча після логарифмічного перетворення фіксували основний ефект лікування ($F_{3,60} = 4,2$; $P < 0,01$) та взаємодії лікування x підгрупи ($F_{3,60} = 4,7$; $P < 0,01$). Це відображає ефект попереднього лікування Сполукою А (3 та 8 мг/кг) для вибіркового збільшення кількості натискань важеля у когорті "низьких" відповідачів. При вимірюванні переломної точки основний ефект лікування ($F_{3,60} = 3,3$; $P = 0,03$) та взаємодії лікування x підгрупи ($F_{3,60} = 3,6$; $P = 0,02$) також підтверджував ефект Сполуки А (3 та 8 мг/кг) для вибіркового збільшення реагування на їжу у когорті "низьких" відповідачів. D-амфетамін забезпечував значне збільшення показників натискання важеля та переломної точки відносно попереднього лікування індивідуальною основою у підгрупах як "низьких", так і "високих" відповідачів (наприклад, переломна точка: "низькі" відповідачі: Veh: $9,2 \pm 0,6$; AMP: $12,2 \pm 1,2$; $P < 0,01$; "високі" відповідачі: $14,0 \pm 0,6$; AMP: $17,5 \pm 0,9$; $P < 0,01$). Див. ФІГУРУ 2 та Таблиці 6-8.

Таблиця 6

Статистичний аналіз натискання важеля (порівняння "високих" та "низьких" підгруп)

Ефект	Дисперсійний аналіз повторних вимірювань з величиною та потужністю ефекту (піділ Yellabelly) Сигма-обмежена параметризація Декомпозиція ефективної гіпотези							
	SS	DoF	MS	F	P	Часткова ета у	Нецентральність	Спостер. пот-сть

						квадраті		(альфа = 0,05)
Перетин	16141596	1	16141596	96,30559	0,000000	0,828039	96,30559	1,000000
Поділ перет.	4208750	1	4208750	25,11066	0,000067	0,556646	25,11066	0,997434
Похибка	3352162	20	167608					
Лік-ня	164389	3	54796	1,95301	0,130714	0,088963	5,85904	0,479286
Поділ лік-ня	144304	3	48101	1,71439	0,173626	0,078952	5,14318	0,426072
Похибка	1683439	60	28057					

Логарифмічне перетворення:

Ефект	Дисперсійний аналіз повторних вимірювань з величиною та потужністю ефекту (поділ Yellabelly) Сигма-обмежена параметризація Декомпозиція ефективної гіпотези							
	SS	DoF	MS	F	P	Часткова ета у квадраті	Нецентральність	Спостер. пот-сть (альфа = 0,05)
Перетин	547,4941	1	547,4941	3276,203	0,000000	0,993932	3276,203	1,000000
Поділ перет.	6,3442	1	6,3442	37,963	0,000005	0,654956	37,964	0,999949
Похибка	3,3422	20	0,1671					
Лік-ня	0,4484	3	0,1495	4,234	0,008828	0,174704	12,701	0,836773
Поділ лік-ня	0,4943	3	0,1649	4,666	0,005370	0,189179	13,999	0,873834
Похибка	2,1185	60	0,0353					

Ком. №	Тест найменш значущої різниці; змін. DV_1 (поділ Yellabelly) Імовірність апостеріорного критерію Похибка: між; у межах; об'єдн. MSE=0,06826, DoF=47,084									
	Поділ	Лікування	{1} 2,7119	{2} 2,7960	{3} 2,7520	{4} 2,7913	{5} 2,1635	{6} 2,0230	{7} 2,3803	{8} 2,3364
1	Вис.	Основа		0,298	0,618	0,326	0,000	0,000	0,005	0,002
2	Вис.	1 мг/кг	0,298		0,585	0,953	0,000	0,000	0,001	0,000
3	Вис.	3 мг/кг	0,618	0,585		0,620	0,000	0,000	0,002	0,001
4	Вис.	8 мг/кг	0,326	0,953	0,620		0,000	0,000	0,001	0,000
5	Низьк.	Основа	0,000	0,000	0,000	0,000		0,085	0,009	0,035
6	Низьк.	1 мг/кг	0,000	0,000	0,000	0,000	0,085		0,000	0,000
7	Низьк.	3 мг/кг	0,005	0,001	0,002	0,001	0,009	0,000		0,586
8	Низьк.	8 мг/кг	0,002	0,000	0,001	0,000	0,035	0,000	0,586	

Таблиця 7

Статистичний аналіз переломної точки (порівняння "високих" та "низьких" підгруп)

Ефект	Дисперсійний аналіз повторних вимірювань з величиною та потужністю ефекту (поділ Yellabelly) Сигма-обмежена параметризація Декомпозиція ефективної гіпотези							
	SS	DoF	MS	F	P	Часткова ета у квадраті	Нецентральність	Спостер. пот-сть (альфа = 0,05)
Перетин	12720,05	1	12720,05	927,3935	0,000000	0,978889	927,3935	1,000000
Поділ перет.	491,64	1	491,64	35,8442	0,000007	0,641861	35,8442	0,999901
Похибка	274,32	20	13,72					
Лік-ня	24,50	3	8,17	3,3302	0,142744	0,142744	9,9907	0,730034
Поділ лік-ня	26,36	3	8,79	3,5836	0,018825	0,151952	10,7507	0,764364
Похибка	147,14	60	2,45					

Ком. №	Тест найменш значущої різниці; змін. DV_1 (поділ Yellabelly) Імовірність апостеріорного критерію Похибка: між; у межах; об'єдн. MSE=0,06826, DoF=47,084									
	Поділ	Лікування	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}

			2,7119	2,7960	2,7520	2,7913	2,1635	2,0230	2,3803	2,3364
1	Вис.	Основа		0,344	0,684	0,344	0,000	0,000	0,002	0,001
2	Вис.	1 мг/кг	0,298		0,588	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000
3	Вис.	3 мг/кг	0,684	0,588		0,586	0,000	0,000	0,001	0,000
4	Вис.	8 мг/кг	0,344	1,000	0,586		0,000	0,000	0,000	0,000
5	Низьк.	Основа	0,000	0,000	0,000	0,000		0,139	0,024	0,046
6	Низьк.	1 мг/кг	0,000	0,000	0,000	0,000	0,139		0,000	0,001
7	Низьк.	3 мг/кг	0,002	0,000	0,001	0,000	0,024	0,000		0,786
8	Низьк.	8 мг/кг	0,001	0,000	0,000	0,000	0,046	0,001	0,786	

Таблиця 8

Дані (порівняння "високих" та "низьких" підгруп) підгрупи "низьких" відповідачів (N=11): обмеження аналізу підгрупою "низьких" відповідачів, виявило основний ефект лікування у кількості натискань важеля ($F_{3,30}=4,8$; $P<0,01$) та переломній точці ($F_{3,30}=5,6$; $P<0,01$). Див. Фіг. 3 та Таблиці 9-10

Група		Основа			Спол. А (1 мг/кг)			Спол. А (3 мг/кг)		
		Натиск. важеля	Винаг.	Трив. сеансу	Натиск. важеля	Винаг.	Трив. сеансу	Натиск. важеля	Винаг.	Трив. сеансу
Вис.	AVG	556,5	14,0	17,5	707,5	14,6	21,2	623,9	14,3	24,3
	SEM	61,3	0,6	1,4	124,7	0,7	3,5	80,0	0,7	4,6
Низьк.	AVG	166,2	9,2	15,8	141,5	8,2	15,5	272,7	10,7	23,2
	SEM	24,2	0,6	2,0	29,4	0,9	2,2	39,8	0,6	2,9
Група		Спол. А (8 мг/кг)			D-амфетамін (0,6 мг/кг)					
		Натискання важеля		Винаг.	Трив. сеансу	Натискання важеля		Винаг.	Трив. сеансу	
Вис.	AVG	700,0		14,6	20,8	1406,6		17,5	52,4	
	SEM	121,7		0,7	2,3	271,0		0,9	5,5	
Низьк.	AVG	258,0		10,5	22,6	462,7		12,2	44,5	
	SEM	47,0		0,7	3,0	99,4		1,2	4,4	

DoF	MS	F	P	Часткова ета у квадраті	Нецентральність	Спостер. пот-сть (альфа = 0,05)
1	1932847	6853458	0,000009	0,872668	68,53458	1,000000
10	28203					
3	47141	4,78642	0,007661	0,323704	14,35925	0,858922
30	98,49					

Ком. №	Критерій Даннетта; змінн. DV_1 (низьковідповід. Yellabelly) Імовірність апостеріорного критерію (двостороннього) Похибка: у межах MSE=9848,8, DoF=30,000	
	Лікування	{1} 166,18
1	Основа	-
2	Спол. А (1 мг/кг)	0,887130
3	Спол. А (3 мг/кг)	0,045337
4	Спол. А (8 мг/кг)	0,095478

Ком. №	Тест найменш значущої різниці; змінн. DV_1 (низьковідповід. Yellabelly) Імовірність апостеріорного критерію (двостороннього) Похибка: у межах MSE=9848,8, DoF=30,000				
	Лікування	{1} 166,18	{2} 141,45	{3} 272,73	{4} 258,00
1	Основа		0,563361	0,017380	0,038072
2	Спол. А (1 мг/кг)	0,563361		0,004162	0,009900
3	Спол. А (3 мг/кг)	0,017380	0,004162		0,730251
4	Спол. А (8 мг/кг)	0,038072	0,017380	0,730251	

Таблиця 10

Статистичний аналіз переломної точки ("низька" підгрупа)

Ефект	Дисперсійний аналіз повторних вимірювань з величиною та потужністю ефекту (низьковідповід. Yellabelly) Сигма-обмежена параметризація Декомпозиція ефективної гіпотези							
	SS	DoF	MS	F	P	Часткова ета у квадраті	Нецентральність	Спостер. пот-сть (альфа = 0,05)
Перетин	4105,114	1	4105,114	282,8453	0,965852	0,965852	282,8453	1,000000
Похибка	145,136	10	14,514					
Лік-ня	47,705	3	15,902	5,6093	0,003553	0,359356	16,8279	0,912118
Похибка	85,045	30	2,835					

Ком. №	Критерій Даннетта; змінн. DV_1 (низьковідповід. Yellabelly) Імовірність апостеріорного критерію (двостороннього) Похибка: у межах MSE=2,8348, DoF=30,000	
	Лікування	
1	Основа	{1} 166,18
2	Спол. А (1 мг/кг)	0,379636
3	Спол. А (3 мг/кг)	0,098868
4	Спол. А (8 мг/кг)	0,162039

Ком. №	Тест найменш значущої різниці; змінн. DV_1 (низьковідповід. Yellabelly) Імовірність апостеріорного критерію (двостороннього) Похибка: у межах MSE=9848,8, DoF=30,000				
	Лікування	{1} 166,18	{2} 141,45	{3} 272,73	{4} 258,00
1	Основа		0,173891	0,039512	0,067162
2	Спол. А (1 мг/кг)	0,173891		0,001308	0,002550
3	Спол. А (3 мг/кг)	0,039512	0,001308		0,801801
4	Спол. А (8 мг/кг)	0,067162	0,002550	0,801801	

5.1.6. Висновки

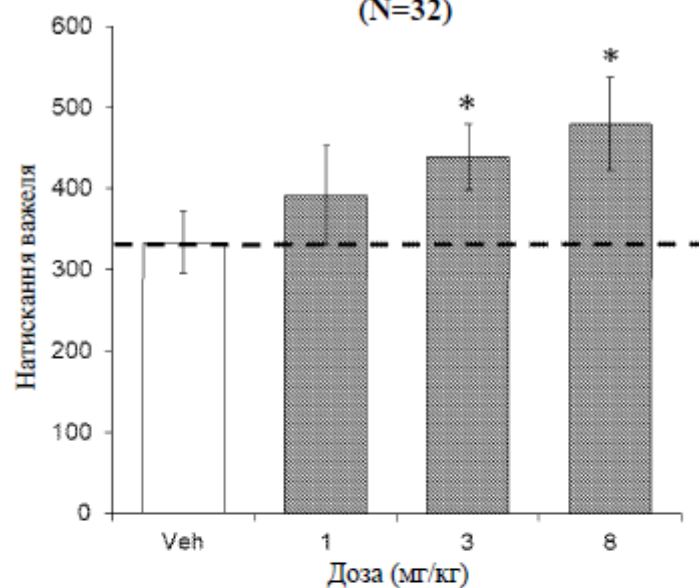
Дане дослідження було призначене для дослідження впливу Сполуки А (1, 3 та 8 мг/кг перорально) на мотивацію на отримання доступу до їжі у режимі підкріплення з прогресуючим співвідношенням (PR). D-амфетамін (0,6 мг/кг, внутрішньочеревинно) включали як еталонний контроль. У цьому дослідженні використовували відносно велику (N=32) когорту щурів, і ефект Сполуки А досліджували в усіх щурів, а також у підгрупі "низьких" відповідачів на основі реагування відносно вихідного рівня, вимірюваного за 5 днів до початку дослідження. Підгрупа "низьких" відповідачів представляє поведінковий фенотип низької мотивації / ангедонії, який має більш суттєво знижену мотивацію / більш вирішальну ангедонію порівняно з групою "високих" відповідачів.

Стійкий ефект Сполуки А виявляли як у натисканні важеля, так і у переломній точці, причому пероральні дози 3 та 8 мг/кг значною мірою збільшували обидва вимірювані показники відносно попереднього лікування з введенням основи. Аналіз підгруп "високих" та "низьких" відповідачів визначив ефект Сполуки А як статистично значущий у підгрупі "низьких" відповідачів. Ефект Сполуки А відрізнявся від ефекту D-амфетаміну за двома критеріями: (1) величина збільшення, (2) ефект Сполуки А демонстрував статистичну значущість лише у "низьких" відповідачів. Це може вказувати на менш помітний вплив Сполуки А на ЦНС щодо винагороди/мотивації відносно D-амфетаміну.

Усі патенти США, публікації патентних заявок США, патентні заявки США, іноземні патенти, іноземні патентні заявки та непатентні публікації, згадані у цьому описі, включаючи попередню заявку США № 63/147,742, подану 9 лютого 2021 р., є включеними до цього документа шляхом посилання у повному обсязі.

Хоча вищезазначені композиції, способи та застосування було описано у певних деталях для полегшення розуміння, спеціалістам у даній галузі стане очевидно можливість практичного втілення певних змін та модифікацій у межах обсягу супровідної формули винаходу. Відповідно, описані варіанти втілення слід розглядати як пояснювальні, але не обмежувальні, і заявлений винахід не обмежується представленими авторами деталями, а передбачає можливість модифікацій у межах обсягу та еквівалентів супровідної формули винаходу.

**Натискання важеля: Сполука А
(N=32)**



**Переломна точка: Сполука А
(N=32)**

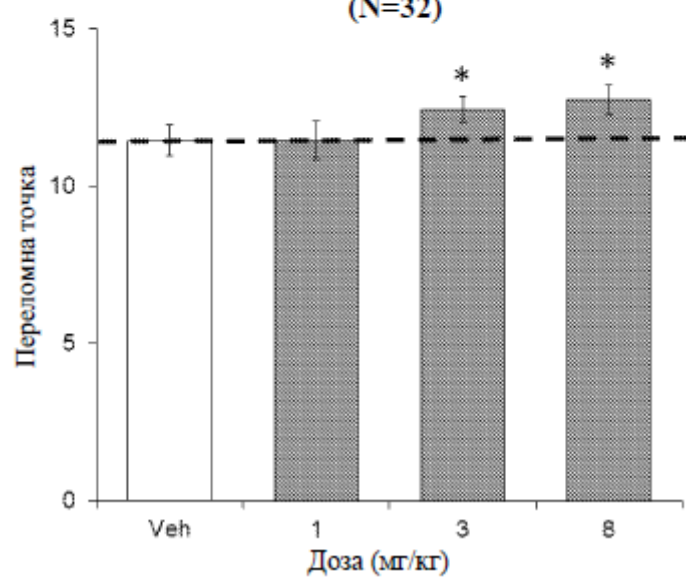
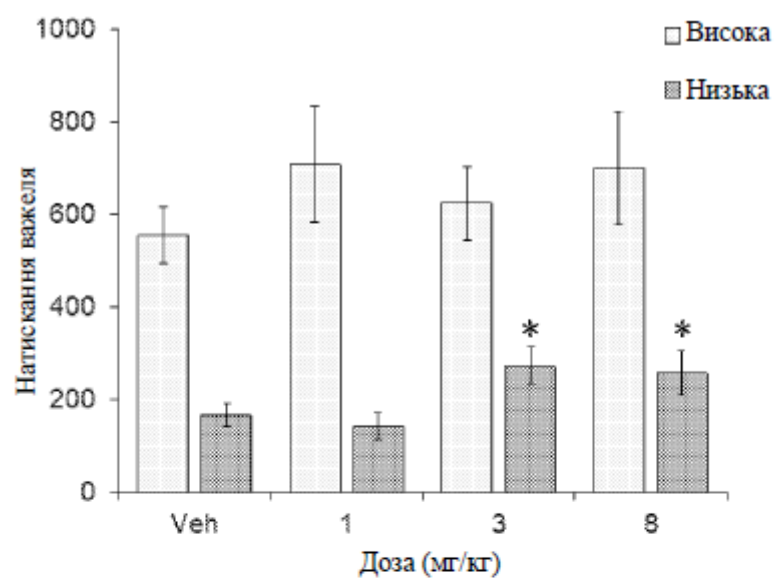


Fig. 1

PR: Сполука А - Натискання важеля



PR: Сполука А - Переломна точка

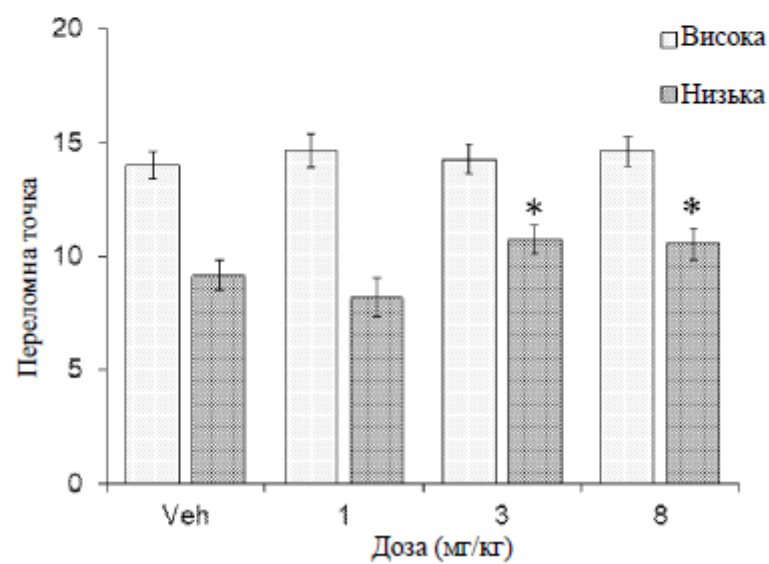
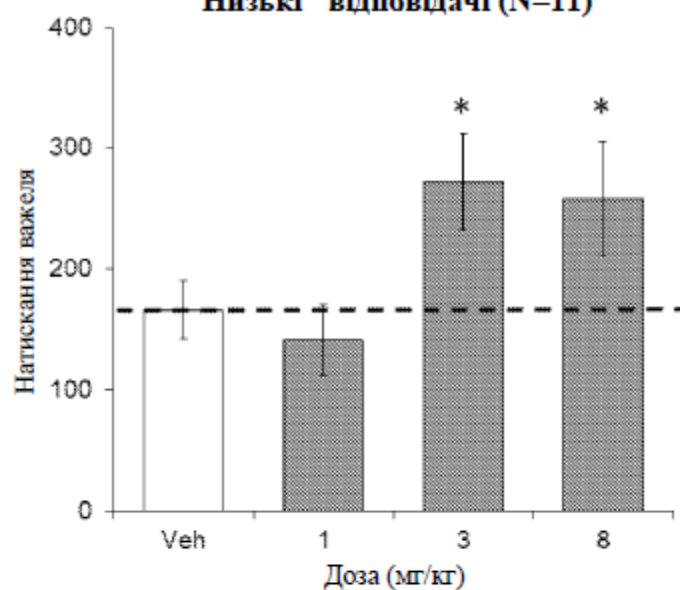
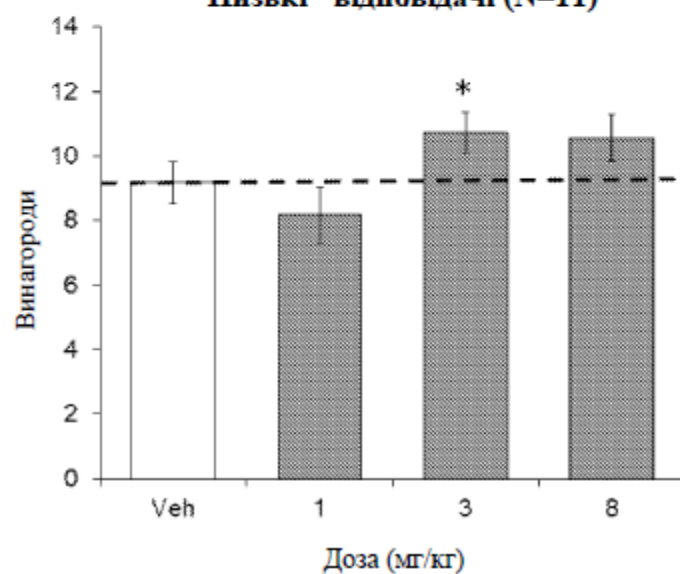


Fig. 2

**Сполука А – Натискання важеля
"Низькі" відповідачі (N=11)**



**Сполука А – Переломна точка
"Низькі" відповідачі (N=11)**



Фіг. 3