



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 114486

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/4409 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 03422	(72) Винахідник(и):	Блайт Ендрю Р. (US), Каджано Ентоні О. (US), Перрі Том Дж. (US), Айасі Дженніфер Ф. (US)
(22) Дата подання заявки:	04.10.2012	(73) Власник(и):	АКОРДА ТЕРАПЬЮТІКС, ІНК., 420 Saw Mill River Road, Ardsley, NY 10502, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.06.2017	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/543,150, 61/591,833, 61/648,695	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	KR 20040014459 A, 14.02.2004 WO 89/09600 A1, 19.10.1989
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	04.10.2011, 27.01.2012, 18.05.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.10.2014, Бюл.№ 20		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.06.2017, Бюл.№ 12		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2012/058607, 04.10.2012		

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 4-АМІНОПІРИДИНУ У ЛІКУВАННІ ПОВ'ЯЗАНОЇ З ІНСУЛЬТОМ СЕНСОРНО-РУХОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

(57) Реферат:

Винахід стосується застосування 4-амінопіридину у лікуванні сенсорно-рухової недостатності, пов'язаної з інсультом у пацієнта, у якого розвився інсульт.

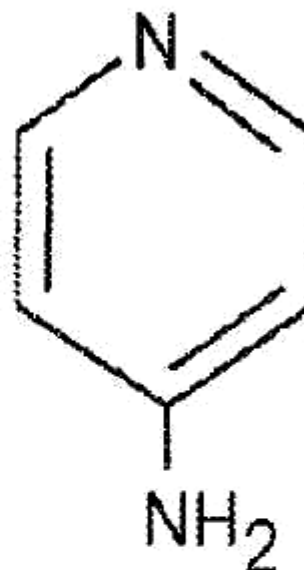
UA 114486 C2

Хімічна назва: 4-амінопіридин

USAN: далфампридин

Реєстраційний номер CAS: 504-24-5

Хімічна структура:



Молекулярна формула: $C_5H_6N_2$

Відносна молекулярна маса: 94,1

Зовнішній вигляд: біла тверда речовина

Розчинність: розчинність у воді ≥ 50 мг/мл

Температура плавлення: від 157 до 162 °C

Фіг. 1

1. ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Винахід стосується лікування недостатності, зокрема, сенсорно-рухової недостатності, пов'язаної з інсультом.

2. ПЕРЕДУМОВИ

5 Ушкодження центральної нервової системи (ЦНС) являють собою серйозну проблему зі здоров'ям. Лікування ушкоджень ЦНС звичайно відбувається не повністю, при цьому в пацієнта зберігається деякий ступінь перманентного порушення функції. Залишкове порушення функції може включати рухові, сенсорні, когнітивні, емоційні й автономні відхилення від норми.

10 Ключова категорія ушкоджень ЦНС включає ушкодження головного мозку внаслідок інсульту. Інсульт являє собою третю по значущості причину смерті й основну причину недієздатності в західному світі. Інсульт, отже, тягне великий соціально-економічний тягар. Етіологія інсульту може носити або ішемічний характер, що має місце при більшості інсультів, або геморагічний. Ішемічний інсульт може бути обумовлений згустком, що утворюється в іншому місці в організмі і переміщується з кровотоком у головний мозок (емболічний інсульт) або тромбом, що утворюється усередині артерії головного мозку (тромботичний інсульт). Після 15 масивної загибелі клітин у безпосередньому центрі інфаркту через нестачу глюкози і кисню, область інфаркту розширюється протягом доби, унаслідок вторинних механізмів, таких як глутаматна ексайтотоксичність, механізми апоптозу й утворення вільних радикалів. Після ушкоджень нервової системи (наприклад, ішемічної події), тварини і люди можуть відновлювати 20 функцію за декілька діб, тижнів і місяців без якого-небудь терапевтичного втручання. Однак занадто часто це відновлення є тільки частковим і тварини і люди страждають від довгострокової або перманентної недієздатності, що може включати рухову, сенсорну і когнітивну недостатність. Рухова, сенсорна і когнітивна недостатність через інсульт може значно впливати на активність у повсякденному житті і якість життя. Особи, які вижили після 25 інсульту, часто залишаються з перманентною неврологічною недостатністю, причому приблизно 15-30% тих, хто вижив після інсульту стають перманентно недієздатними (Roger et al., Циркуляції 2012; 125:22-е220).

Фактори ризику, що збільшують імовірність інсульту в індивідуума, добре відомі. Вони включають, і без обмеження цим, фактори ризику, що не можуть бути змінені: похилий вік, 30 спадковість, расу, стать, анамнез, що передувє інсульту, або серцевий напад; і фактори ризику, які можна змінювати, лікувати або контролювати: високий кров'яний тиск, паління сигарет, цукровий діабет, захворювання сонної або іншої артерій, фібриляція передсердь, інші захворювання серця, серповидно-клітинна хвороба, високий холестерин крові, погане харчування і відсутність фізичної активності й ожиріння.

35 На сьогоднішній день безпосередня лікарська терапія ішемічного інсульту зводиться до лікарських засобів, які вводяться в гострій фазі після інсульту. Гостра фаза відповідає діапазону від моменту початку ушкодження (наприклад, інсульту) до приблизно шести годин після ушкодження. Для геморагічного інсульту лікарська терапія в даний час відсутня.

40 Крім тканинного активатора плазміногена ("tPA") і певних пристроїв для механічного витягування згустку для використання в гострій фазі (див. Eesa et al, 2011, Expert Rev Neurother. 11(8): 1125-1139), у даний час немає терапії, схваленої в США для лікування інсульту. Після доступного лікування пацієнти часто залишаються з деяким рівнем порушення функції, що у 45 кращому випадку можуть поліпшуватися ендогенно до деякої міри протягом приблизно 60 діб і потім у край слабок протягом аж до року або більше. Це відновлення можна підсилювати тільки за допомогою фізіотерапії. На жаль, багато пацієнтів залишаються перманентно недієздатними, з невеликою надією на поліпшення.

Лікування гострого інсульту супроводжується відновленням потоку крові в закупореній судині за допомогою використання тромболітиків, що залежить від часу, зокрема, tPA. tPA руйнує тромб в артерії, що несе кров до головного мозку, що сприяє відновленню потоку крові і 50 постачання головного мозку киснем. Однак тільки мала процентна частка пацієнтів з інсультом одержують успішну терапію tPA: tPA у даний час тільки схвалений FDA для використання протягом 3 годин з початку симптомів інсульту і його дають тільки приблизно не більше ніж 3 відсоткам індивідуумів з інсультом. Багато пацієнтів не підходять для терапії tPA, не 55 прибувають у лікарню під час для tPA або мають множинні дрібні інфаркти з часом, які не можна лікувати з tPA. Крім того, навіть ті пацієнти, яких успішно лікують з використанням tPA, часто мають деякий ступінь ушкодження клітин головного мозку.

tPA являє собою серинову протеазу, що перетворює плазміноген у плазмін. Потім плазмін руйнує фібрин, який є компонентом згустків, які закупорюють судини в головному мозку і 60 викликають інсульт. В ідеальному випадку tPA вводять протягом перших трьох годин після закупорювання, але деякі клініцисти можуть вводити його навіть через шість годин після

закупорювання. На жаль, переважна більшість пацієнтів, що пережили інсульт, не можуть потрапити в лікарню протягом часу, що підходить для цього лікування. Тим пацієнтам, що прибувають у лікарню в межах ефективного часового інтервалу, tPA вводять у спробі обернути оклюзію потоку крові, відновити постачання головного мозку киснем і обмежити ступінь утрати структури головного мозку. Однак, мають місце певні істотні протипоказання, які обмежують використання tPA. Пацієнти, що одержують tPA після 3 годин, піддані підвищеному ризику серйозної кровотечі, причому ефективність tPA знижена. З цих причин введення tPA обмежене гострою фазою для досягнення якої-небудь терапевтичної ефективності.

На сьогоднішній день ніякі інші лікарські засоби не випробувані в FDA для лікування інсульту. Існуючі експериментальні способи лікування, такі як проурокиназа, яка доставляється артеріально, знаходяться в розробці як потенційний засіб для руйнування згустків і відновлення потоку крові. Однак у науковій літературі описані засоби, для яких доведена корисність для захисту речовини головного мозку і відновлення функції в експериментальних тваринних моделях інсульту. Більшість цих засобів зосереджені на зниженні гострої загибелі клітин, запаленні й апоптозі і, отже, їх варто доставляти протягом годин (деякі аж до 24 годин) після ішемічної події.

Аспірин (ASA) також рекомендований декількома організаціями, коли індивідууми страждають від симптомів інсульту. Деякі інші антитромбоцитарні способи лікування використовують для того, щоб допомагати знижувати імовірність інсульту.

Дотепер звичайно було прийнято, що потрібно термінове лікування інсульту (Abe et al, 2008, J Cereb Blood Flow Metab. Jul 23, Epub ahead of print, Sun et al, 2008, Stroke Jul 10, Epub ahead of print; Dohare et al, 2008, Behav Brain Res. 193(2):289-97; Belayev et al, 2001, Stroke 32(2):553-60). За деякими винятками, наприклад, за винятком гліального фактора росту 2 (GGF2) (див. Iaci et al, 2010, Neuropharmacology 59:640-649), не було показано, що засоби обмежують ушкодження головного мозку, відновлюють функцію або збільшують відновлення після інсульту, коли їх вводять після часу затримки в декілька годин, і, в більшості, у деяких експериментальних тваринних моделях, приблизно через одну добу після інсульту.

Після гострого закупорювання, має місце часто локалізована область зруйнованої речовини головного мозку, яку оточує напівтіньова зона, що загине протягом годин, якщо не відновити циркуляцію. Час до загибелі цієї напівтіньової зони можна збільшувати на декілька годин в експериментальних моделях з використанням нейропротекторів, таких як антагоністи NMDA, блокатори кальцієвих каналів, поглиначі вільних радикалів і уловлювальні засоби, засоби проти апоптозу, інгібітори каспаз, інгібітори PARP і т. д. Однак після 24-48 годин існує невелика надія на захист клітин від некротичної загибелі і, хоча апоптотична загибель триває протягом декількох діб, не доведено, що терапевтичне вікно для антиапоптотичних способів лікування набагато ширше, ніж термінові протективні способи лікування (Schulz et al., 1998, Cell Death Differ. 5(10):847-57; Komjati et al, 2004, Int J Mol Med. 13(3):373-82).

Перманентна сенсорно-рухова недостатність в індивідуумів, які пережили інсульт, звичайно тільки частково зачіпається реабілітацією із застосуванням фізіотерапії. Незважаючи на це, приділяється невелика увага можливості фармакологічного втручання для лікування перманентної функціональної недостатності в таких пацієнтів. Це може бути зумовлено тим, що звичайно зберігається переконання в тому, що не так багато можна здійснювати для заміщення нервових клітин і ланцюгів, які втрачені в результаті інсульту.

Блокатори калієвих каналів

Зразковою властивістю визначених амінопіридинів є те, що вони являють собою блокатори калієвих каналів. 4-амінопіридин (4-AP) являє собою приклад амінопіридину з такими властивостями блокування калієвих каналів. При концентраціях 4-AP у плазмі, що досягаються в клінічних дослідженнях, які типово складають <1 мкМ (94 нг/мл⁻¹), блокуюча калієві канали активність 4-AP очевидно є вибірковою для визначених типів цих каналів. Що цікаво, при високих концентраціях (таких як мілімолярні концентрації) 4-AP являє собою блокатор калієвих каналів широкого спектра. Клінічні неврологічні ефекти 4-AP відповідають молекулярному механізму блокування калієвих каналів.

Проводили дослідження 4-амінопіридину (далфампридин, фампридин) з використанням внутрішньовенного (i.v.) введення і складів пероральних капсул з негайним вивільненням (IR) на додаток до складів з контрольованим вивільненням або уповільненим вивільненням. Введення IR капсул веде до швидких і короткострокових піків 4-амінопіридину в плазмі. Раніше фармакокінетичні дослідження проводили з використанням складу з негайним вивільненням (IR) для перорального введення, що складався з порошку 4-амінопіридину в желатиновій капсулі, або перорального розчину. Введення приводить до швидкої зміни рівнів 4-амінопіридину в плазмі, що не мають гарної переносимості. Після цього розроблені таблетки з

матрицею уповільненого вивільнення (відомі як Фампридин-SR або AMPYRA®, Acorda Therapeutics, Hawthorne, NY). Таблетки з матрицею уповільненого вивільнення демонстрували поліпшену стабільність і придатний фармакокінетичний профіль для дозування два рази на добу. Композиції з уповільненим вивільненням 4-амінопіридину і пов'язане використання таких композицій викладені, наприклад, у патенті США 5370879, патенті США 5540938; патенті США 8007826; і публікації патенту США US2005-0228030. Наприклад, прийнятні склади, способи виробництва, фармакокінетичні характеристики композицій з уповільненим вивільненням амінопіридину і способи лікування різних неврологічних порушень додатково описані в патенті США № 8007826, озаглавленому "Sustained Release Aminopyridine Composition", який виданий 30 серпня 2011 року; і публікації патенту США № 2005-0228030, озаглавленому "Methods of Using Sustained Release Aminopyridine Compositions", яка опублікована 13 жовтня 2005 року; зміст кожного з яких включений в даний документ за допомогою посилання в усій їхній повноті.

Сполука 4-амінопіридин являє собою блокатор калієвого (K^+) каналу, який схвалений у U.S. Food and Drug Administration як лікування пацієнтів з MS. Як викладено на фіг. 1, далфампридин являє собою Присвоєну в США назву (US AN) для хімічної сполуки 4-амінопіридин (4-AP), що має молекулярну формулу $C_5H_6N_2$ і молекулярну масу 94,1; попередньою US назвою для цієї сполуки є фампридин (яка залишається International Nonproprietary Name). Терміни "далфампридин", "фампридин" і "4-амінопіридин" використані на всьому протязі цього опису, щоб відіслати до активної речовини лікарського засобу.

У міжнародній публікації № WO 89/09600 розкрите використання комбінації блокатора калієвих каналів і холіну або джерела холіну для того, щоб лікувати визначені захворювання, включаючи "синдроми після інсульту або після отруєння, які впливають на пам'ять або когнітивність" (див. стор. 6).

У даній галузі існує давня незадоволена потреба в ефективному лікуванні недостатності, викликаній інсультом, наприклад, сенсорно-рухової недостатності. Зокрема, існує необхідність у такому лікуванні у відстрочених, не гострих ситуаціях більше години, доби або тижня після гострого ушкодження. На додаток до лікування за межами гострого періоду, існує значуща незадоволена медична потреба в якій-небудь терапії, яку можна доставляти в хронічній фазі, що буде поліпшувати сенсорну, рухову, когнітивну, емоційну або автономну функцію.

3. КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТІ ВИНАХОДУ

Винахід стосується способів лікування пацієнта, у якого розвився інсульт, за допомогою введення терапевтично ефективної кількості амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення описане лікування пов'язаної з інсультом недостатності в пацієнта, що мав інсульт. Зокрема, описане лікування, що викликає поліпшення одного або декількох видів сенсорно-рухової недостатності, пов'язаних з інсультом або викликаних ним. Зокрема, розкрите використання амінопіридинів у такому лікуванні. В одному з варіантів здійснення один або декілька амінопіридинів використовують у способах, описаних тут. В одному з варіантів здійснення амінопіридин являє собою моно- або діамінопіридин. У деяких варіантах здійснення моноамінопіридин являє собою 3-амінопіридин або 4-амінопіридин. В одному з варіантів здійснення діамінопіридин являє собою 3,4-діамінопіридин.

У деяких варіантах здійснення пацієнт, якого лікують відповідно до описаних тут способів, являє собою ссавця. У переважному варіанті здійснення пацієнт, якого лікують відповідно до описаних тут способів, являє собою людину. У деяких варіантах здійснення інсульт, що лікують відповідно до винаходу, являє собою ішемічний інсульт. Підтипи ішемічного інсульту, які можна лікувати відповідно до винаходу, включають, без обмеження, атеросклероз великої артерії (ембол/тромбоз), кардіоемболію (кардіоемболічний інсульт), закупорювання дрібних судин (лакунарний інсульт), а також інсульт інший визначеної або невизначеної етіології. У деяких варіантах здійснення інсульт, що лікують відповідно до винаходу, пов'язаний з неатеросклеротичними васкулопатіями, станами гіперкоагуляції або гематологічними порушеннями. В іншому варіанті здійснення інсульт, що лікують відповідно до винаходу, являє собою геморагічний інсульт. Підтипи геморагічного інсульту, які можна лікувати відповідно до винаходу, включають, без обмеження, субарахноїдальну геморагію і інтрацеребральну геморагію.

У деяких варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у композиції з уповільненим вивільненням. В інших варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у композиції з негайним вивільненням. У деяких варіантах здійснення спосіб відповідно до винаходу включає введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі один раз на добу, два рази на добу або три рази на добу. У окремому варіанті здійснення амінопіридин (наприклад, 4-AP) або його фармацевтично прийнятна сіль знаходяться в композиції з уповільненим вивільненням, і його вводять один або

два рази на добу, переважно перорально. В іншому окремому варіанті здійснення, амінопіридин (наприклад, 4-AP) або його фармацевтично прийнятна сіль знаходиться в композиції з негайним вивільненням, і його вводять три рази або більше трьох разів на добу, переважно перорально.

У окремих варіантах здійснення сам амінопіридин, а не його фармацевтично прийнятну сіль, використовують у якому-небудь зі способів, описаних тут.

У деяких варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль, переважно терапевтично ефективну кількість амінопіридину або солі, вводять пацієнту перорально, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно. В одному з варіантів здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять пацієнту перорально.

У деяких з варіантів здійснення, де амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально, його формулюють у формі таблетки, драже або капсули. В одному з варіантів здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять пацієнту внутрішньовенно.

У окремому варіанті здійснення амінопіридин або фармацевтично прийнятну сіль, переважно терапевтично ефективну кількість амінопіридину або солі, вводять пацієнту перорально, у композиції з уповільненим вивільненням два рази на добу. У деяких варіантах здійснення введення два рази на добу включає введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі кожні 12 годин. У окремому варіанті здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятна сіль у композиції з уповільненим вивільненням забезпечує T_{\max} приблизно від 2 годин приблизно до 6 годин у людини. В іншому окремому варіанті здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль, переважно терапевтично ефективну кількість амінопіридину або солі, вводять пацієнту перорально, у композиції з уповільненим вивільненням один раз на добу.

У деяких варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у кількості в діапазоні від приблизно 4 мг до приблизно 17,5 мг, або від 4 мг до 17,5 мг, (наприклад, приблизно 4, 5, 6, 7, 7,5, 8, 9, 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, 15, 16, 17 або 17,5 мг), що у окремих варіантах здійснення один або два рази на добу, переважно в композиції з уповільненим вивільненням. У деяких варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у кількості в діапазоні від приблизно 8 мг до приблизно 30 мг, або від 8 мг до 30 мг, (наприклад, приблизно 8, 9, 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, 15, 16, 17, 17,5, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 або 30 мг), що у окремих варіантах здійснення один або два рази на добу, переважно в композиції з уповільненим вивільненням. У деяких варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у кількості в діапазоні від 4 мг до 40 мг. У деяких варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у кількості від приблизно 5 мг до 15 мг, 5 мг і 10 мг, 5 мг і 7,5 мг або 7,5 мг і 10 мг два рази на добу, переважно в композиції з уповільненим вивільненням, або приблизно від 5 мг до 15 мг, від 5 мг до 10 мг, від 5 мг до 7,5 мг або від 7,5 мг до 10 мг два рази на добу, переважно в композиції з уповільненим вивільненням. В одному з варіантів здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі 5 мг два рази на добу, переважно в композиції з уповільненим вивільненням. В іншому варіанті здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі 10 мг два рази на добу, переважно в композиції з уповільненим вивільненням. В іншому варіанті здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі 10 мг один раз на добу, переважно в композиції з уповільненим вивільненням. У деяких з цих варіантів здійснення, амінопіридин являє собою 4-амінопіридин. В інших варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять між приблизно 8 мг і 30 мг, 8 мг і 20 мг, 10 мг і 15 мг або 10 мг і 20 мг один раз на добу (наприклад, у композиції з уповільненим вивільненням).

Будь-які з доз і схем дозування, описаних у цій заявці, можуть служити як терапевтично ефективна кількість амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, використовуваної в способах за винаходом.

У деяких варіантах здійснення спосіб за винаходом включає введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі під час ранньої хронічної фази і/або під час стабільної хронічної фази після інсульту. В інших варіантах здійснення спосіб за винаходом включає введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі під час гострої фази після інсульту. У деяких варіантах здійснення лікування ініціюють під час гострої фази, і продовжують під час ранньої хронічної фази і/або стабільної хронічної фази після інсульту. У деяких варіантах здійснення лікування ініціюють під час ранньої хронічної фази і продовжують під час стабільної хронічної фази. В одному з варіантів здійснення лікування ініціюють під час стабільної хронічної фази. У окремих варіантах здійснення, лікування ініціюють під час періоду після інсульту, коли мимовільне відновлення сенсорно-рухових функцій очікують або

спостерігають у пацієнта. В інших окремих варіантах здійснення лікування ініціюють під час періоду після інсульту, коли в пацієнта очікують або спостерігають невелике, яке піддається вимірюванню або не піддається вимірюванню мимовільне відновлення або поліпшення сенсорно-рухових функцій. У деяких варіантах здійснення лікування ініціюють під час періоду після інсульту, коли мимовільне відновлення сенсорно-рухових функцій очікують або спостерігають у пацієнта, але продовжують протягом якого-небудь періоду часу за межами такого періоду (наприклад, продовжують протягом 6 місяців, 1 року, 5 років, 10 років, 20 років за межами такого періоду, або продовжують протягом усього часу життя пацієнта, що проходив лікування).

У деяких варіантах здійснення лікування відповідно до винаходу починають на або після 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 або 28 доби; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 тижнів; або 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 місяців після інсульту. У деяких варіантах здійснення лікування відповідно до винаходу продовжують протягом більше ніж 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 тижнів; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяців; або 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 років, з початку лікування. У визначеному варіанті здійснення лікування відповідно до винаходу починають у будь-який час після інсульту.

В одному з варіантів здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають щонайменше через 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяців від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В одному з варіантів здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають більше ніж через 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяців від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В одному з варіантів здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають щонайменше через 8 тижнів від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В одному з варіантів здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають щонайменше через 4 тижні від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В іншому варіанті здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають щонайменше через 1 тиждень від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. У ще одному іншому варіанті здійснення, стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають між 2 і 7 цілодобово від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. У деяких варіантах здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають щонайменше через 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів або 8 тижнів від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В одному з варіантів здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають щонайменше через 4 місяці від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В одному з варіантів здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають щонайменше через 6 місяців від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В одному з варіантів здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають щонайменше через 8 місяців від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В одному з варіантів здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають щонайменше через 12 місяців від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В одному з варіантів здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають більше ніж через 4 місяці від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В одному з варіантів здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають більше ніж через 6 місяців від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт.

У окремих варіантах здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають щонайменше через 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 або 48 годин від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В одному з варіантів здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично

ефективної кількості амінопіридину або солі, починають щонайменше через 6 годин від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В одному з варіантів здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають щонайменше через 12 годин від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В іншому варіанті здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають щонайменше через 24 години від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В іншому варіанті здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають щонайменше через 48 годин від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В одному з варіантів здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають більше ніж через 6 годин від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. В іншому варіанті здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають більше ніж через 24 години від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт.

В іншому варіанті здійснення стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають негайно після або інсульту протягом 1 години, 2 годин, 3 годин, 4 годин, 6 годин, 8 годин, 10 годин, 12 годин, 16 годин, 20 годин, 24 годин, 36 годин або 48 годин від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. У окремих варіантах здійснення, стадію введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, переважно терапевтично ефективної кількості амінопіридину або солі, починають протягом 1 доби або протягом 2 доби від моменту часу, коли пацієнт мав інсульт. У деяких варіантах здійснення лікування відповідно до винаходу починають негайно після інсульту або протягом 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 36 або 48 годин після інсульту і продовжують протягом щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 тижнів; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяців; або 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 років з початку лікування.

У деяких варіантах здійснення в даному документі надані способи лікування одного або декількох видів сенсорно-рухової недостатності в пацієнта, що страждав на інсульт. У деяких варіантах здійснення в даному документі надані способи лікування одного або декількох видів рухової або сенсорної недостатності в пацієнта, що страждав на інсульт. Сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, включають, без обмеження: атаксію, загальну недостатність володіння тілом, недостатність координації або рівноваги, недостатність почуття тіла, недостатність витривалості, недостатність функції руки, втрату або недостатність тонкої координації руки, гіперрефлексію, недостатність сили хапання, недостатність сили руки, недостатність спритності руки, м'язову слабкість, недостатність м'язового тонусу, ряд видів рухової недостатності, спастичність, недостатність сили/слабкість, тремор, недостатність функції кінцівки, недостатність функції верхньої кінцівки, недостатність функції нижньої кінцівки, недостатність м'язової сили нижньої кінцівки, недостатність ходьби (наприклад, знижена швидкість ходьби або анормальна хода), недостатність мови (наприклад, дизартрія), недостатність функції щелепи, недостатність жування і недостатність артикуляції щелепи.

В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність ходьби, таку як знижена швидкість ходьби. В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, являє собою недостатність пропріорецепції. В інших варіантах здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність загального володіння тілом або почуття тіла. В іншому варіанті здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність функції кінцівки (наприклад, недостатність функції нижньої кінцівки, недостатність м'язової сили нижньої кінцівки або недостатність функції верхньої кінцівки). В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність функції нижньої кінцівки і/або м'язової сили нижньої кінцівки. В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність функції верхньої кінцівки. В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність спастичності верхньої кінцівки. У ще одному іншому варіанті здійснення, сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність функції руки, недостатність тонкої координації руки або недостатність сили хапання. В іншому варіанті здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку

лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність сили руки. В іншому варіанті здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність спритності руки. У окремому варіанті здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність функції моторики рота. У
 5 окремому варіанті здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність мови (наприклад, дизартрія, апраксія або дисфонія). У окремому варіанті здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність жування і/або ковтання (наприклад, дисфагія). У
 10 окремому варіанті здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою параліч лицьового нерва. У окремому варіанті здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою параліч кінцівки. У окремому варіанті здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою параліч руки. В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність рівноваги. В
 15 одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність чутливості. У деяких варіантах здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність зору, таку як сенсорна і/або окорухова недостатність зорової функції.

У окремих варіантах здійснення, лікування відповідно до винаходу є ефективним для того, щоб лікувати (наприклад, поліпшувати, полегшувати, знижувати тяжкість або зменшувати тривалість) симптоми одного або декількох видів, пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності. У деяких варіантах здійснення лікування відповідно до винаходу є ефективним для того, щоб лікувати (наприклад, поліпшувати, полегшувати, знижувати тяжкість або зменшувати тривалість) симптоми одного або декількох видів, пов'язаної з інсультом рухової
 25 недостатності. У деяких варіантах здійснення лікування відповідно до винаходу є ефективним для того, щоб лікувати (наприклад, поліпшувати, полегшувати, знижувати тяжкість або зменшувати тривалість) симптоми одного або декількох видів, пов'язаної з інсультом сенсорної недостатності. У деяких варіантах здійснення лікування відповідно до винаходу відновлює одну або декілька рухових, сенсорних або сенсорно-рухових функцій, ослаблених через інсульт. У
 30 деяких варіантах здійснення додатково надані способи оцінки рівня вказаної рухової, сенсорної або сенсорно-рухової недостатності після (або до і після) повторного введення амінопіридину. Такий спосіб може являти собою який-небудь спосіб оцінки рухової, сенсорної або сенсорно-рухової функції, описаний у даному документі або відомий у даній галузі.

У деяких варіантах здійснення, терапевтично ефективна кількість амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, використовуваних у способах, описаних у даному документі, є таким, що в людини одержують C_{minss} або середнє C_{minss} приблизно щонайменше 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 нг/мл. В одному з варіантів здійснення терапевтично ефективна кількість амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі є таким, що у людини одержують C_{minss} або середнє в діапазоні приблизно від 12 нг/мл до 20 нг/мл. У деяких з цих
 40 варіантів здійснення, амінопіридин являє собою 4-амінопіридин.

У окремих варіантах здійснення, які-небудь зі способів, доз і схем дозування, описаних у цій заявці, можна використовувати для того, щоб лікувати пацієнта зі стабільною руховою недостатністю після інсульту.

3.1 Термінологія

45 Для того щоб забезпечити зрозуміле і угоджене розуміння опису і формули винаходу, надані наступні визначення.

Як використовують у даному документі, термін "приблизно" містить точно визначене значення плюс або мінус 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 або 15% точно визначеного значення. В одному з варіантів здійснення "приблизно" позначає 98-102% точно визначеного
 50 значення. В одному з варіантів здійснення "приблизно" позначає 95-105% точно визначеного значення. Зокрема, однак, значення "приблизно" конкретно нг/мл включає плюс або мінус 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 або 0,1 нг/мл. Значення терміна "приблизно" зрозуміле залежно від контексту, у якому він зустрічається.

Як використовують у даному документі, якщо текуча речовина не вказана або контекст не вказує на інше, значення C_{minss} , C_{maxss} , C_{avss} звичайно стосуються плазми крові.

Термін "позитивна динаміка" відносно недостатності позначає зміну параметра в терапевтичному напрямку. Як використовують у даному документі, "позитивна динаміка" також включати стабілізацію параметра, що інакше б погіршувався або рухався в нетерапевтичному напрямку.

Під "фармацевтично прийнятним" розуміють носій, розріджувач або ексципієнт, який повинен бути сумісний з іншими інгредієнтами складу і не заборонений для введення людині або ветеринарного введення (залежно від випадку) регулюючим органом, таким як Food and Drug Administration або European Medicines Agency.

5 Термін "фармацевтично прийнятна сіль(i)", відносно амінопіридину, як використовують у даному документі, стосується солі, отриманої з фармацевтично прийнятної нетоксичної кислоти або основи, включаючи неорганічну кислоту або основу або органічну кислоту або основу. В одному з варіантів здійснення фармацевтично прийнятну сіль одержують з фармацевтично прийнятної нетоксичної кислоти, яка може являти собою неорганічну або органічну кислоту. В 10 одному з варіантів здійснення нетоксичні кислоти включають, але не обмежуючись цим, неорганічні й органічні кислоти, такі як оцтова, альгінова, амінобензойна, бензолсульфонова, бензойна, камфоросульфонова, лимонна, етенсульфонова, мурашина, фумарова, фуранкарбонова, галактуронова, глюконова, глюкуронова, глутамінова, гліколева, бромистоводнева, соляна, ізотіонові, молочна, малеїнова, яблучна, мигдальна, метансульфонова, муцинова, азотна, памоева, пантотенова, фенілоцтова, фосфорна, 15 пропіонова, саліцилова, стеаринова, бурштинова, сульфанілова, сірчана, винна кислота, і п-толуолсульфонова кислота. В одному з варіантів здійснення нетоксична кислота являє собою соляну кислоту. Придатні фармацевтично прийнятні солі очевидні фахівцям у даній галузі і включають ті, які описані в S. M. Barge et al, "Pharmaceutical Salts", 1977, J. Pharm. Sci. 66: 1-19, 20 включеної в даний документ за допомогою посилання в повному обсязі.

Як використовують у даному документі, термін "стаціонарний стан" указує на систему, що має одну або декілька властивостей, які не змінюються з часом, або "стаціонарний стан" указує на систему, що має одну або декілька властивостей, які змінюються в обмеженому діапазоні з часом. Типово, стаціонарний стан являє собою більш загальну ситуацію, ніж динамічна 25 рівновага. Якщо система знаходиться в стаціонарному стані, то поведінка системи, що спостерігається останнім часом, звичайно буде продовжуватися в майбутньому. У багатьох системах стаціонарний стан не досягається доти, поки якийсь час не мине після запуску або ініціації системи. Цю початкову ситуацію часто ідентифікують як перехідний стан, період титрування, період запуску або розігріву.

Як використовують у даному документі "інсульт" також можна позначати як "удар". Інсульт виникає, коли відбувається обструкція потоку крові до певної ділянки головного мозку, що перекриває подачу кисню і поживних речовин у клітини головного мозку, що викликає загибель частин клітин. Існує два основних типи інсульту: ішемічний і геморагічний. Ішемічний інсульт є результатом блокування потоку крові до головного мозку (ішемія) і майже завжди обумовлена тромбом, що блокує кровеносну судину, тоді як геморагічний інсульт є результатом кровотечі (геморагії) з розірваної кровеносної судини. 35

Інші терміни і/або скорочення надані нижче:

Скорочення або спеціальний термін	Пояснення
b. i. d.	Два рази на добу
cm	Сантиметр
C _{max}	Максимальна виміряна концентрація в плазмі
C _{maxss}	Максимальна виміряна концентрація в плазмі в стаціонарному стані
C _{min}	Мінімальна виміряна концентрація в плазмі
C _{minss}	Мінімальна виміряна концентрація в плазмі в стаціонарному стані
ЦНС	Центральна нервова система
Далфампридин	Фампридин, 4-амінопіридин
DAP	діамінопіридин
Фампридин	Далфампридин, 4-амінопіридин
г, кг, мг, мкг, нг	Грам, кілограм, міліграм, мікрограм, нанограм
GLP	Належна лабораторна практика
Год.	Година
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
IR	Негайне вивільнення
IV, i.v., або iv	Внутрішньовенно
K+	Іон калію
л, мл	Літр, мілілітр

LEMMT	Ручний тест для м'язів нижньої кінцівки
LCMS, LC/MS/MS	Рідинна хроматографія/мас-спектрометрія
3CMA	Закупорювання серединної мозкової артерії
Хв.	Хвилина
мМ, мкМ	Мілімолярний, мікромолярний
MS	Розсіяний склероз
MSWS-12	Шкала для ходіння при розсіяному склерозі з 12 пунктів
NF	Національний формуляр
p.o.	Перорально
q.d.	Один раз на добу
SR	Уповільнене вивільнення
SS	Стаціонарний стан
T25FW	Ходьба на 25 футів на час
t.i.d.	Три рази на добу
T _{max}	Час максимальної виміряної концентрації в плазмі після дози
USP	Фармакопея США
ws	Швидкість ходьби
3AP або 3-AP	3-амінопіридин
4-AP або 4-AP	4-амінопіридин
3,4 DAP, або 3,4-DAP	3,4-діамінопіридин

4. КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

На фіг. 1 представлена інформація, яка стосується 4-амінопіридину.

На фіг. 2 представлена схема, яка показує часову діаграму дозування і тестування поведінки.

На фіг. 3 представлені результати тесту на розміщення передньої кінцівки: на осі x представлено число діб після епізоду інсульту (тобто, доба після 3CMA). Вісь y представляє поведінкову оцінку (від 0 до 12, де 0 являє собою нормальну функцію, а 12 являє собою максимально ослаблену). Графік показує середню поведінкову оцінку тварин у кожній тестовій групі (тобто, групах 1-3) у D-1, D1, D7, D14, D21, D28, D30, D32, D42, D44, D46, D56, D58, D60, як описано в прикладах ("D"=доба).

На фіг. 4A-D представлені результати тесту на розміщення задньої кінцівки: вісь x представляє число діб після епізоду інсульту (тобто, доби після 3CMA). Вісь y представляє поведінкову оцінку (від 0 до 6, де 0 являє собою нормальну функцію, а 6 являє собою максимально ослаблену). На фіг. 4A представлена середня поведінкова оцінка тварин у кожній тестовій групі (тобто, групах 1-3) у D-1, D1, D7, D14, D21, D28, D30, D32, D42, D44, D46, D56, D58, D60, як описано в прикладах. На фіг. 4B представлена середня поведінкова оцінка тварин у групі 1 у D-1, D1, D7, D14, D21, D28, D30, D32, D42, D44, D46, D56, D58, D60, як описано в прикладах. На фіг. 4C представлена середня поведінкова оцінка тварин у групі 2 у D-1, D1, D7, D14, D21, D28, D30, D32, D42, D44, D46, D56, D58, D60, як описано в прикладах. На фіг. 4D представлена середня поведінкова оцінка тварин у групі 3 у D-1, D1, D7, D14, D21, D28, D30, D32, D42, D44, D46, D56, D58, D60, як описано в прикладах.

На фіг. 5 представлені результати тесту на хитання тулуба: вісь x представляє число діб після епізоду інсульту (тобто, доба після 3CMA). Вісь y представляє поведінкову оцінку. На графіку представлена середня поведінкова оцінка тварин у кожній тестовій групі (тобто, групах 1-3) у D-1, D1, D7, D14, D21, D28, D30, D32, D42, D44, D46, D56, D58, D60, як описано в прикладах.

На фіг. 6 представлена середня маса (г) тварин у кожній тестовій групі (тобто, групи 1-3) у дні (тобто, D-1, D1, D7, D14, D21, D28, D30, D32, D42, D44, D46, D56, D58, D60) після епізоду інсульту (тобто, 3CMA).

На фіг. 7 представлені результати тесту в циліндрі: вісь x представляє число діб після епізоду інсульту (тобто, доба після 3CMA). Вісь y представляє поведінкову оцінку. Графік показує середню поведінкову оцінку тварин у кожній тестовій групі (тобто, групи 1-3) на добу -1 (до операції), добу 7, добу 21, добу 30, добу 32, добу 44, добу 46, добу 58, добу 60, як описано в прикладах.

На фіг. 8 представлена загальна оцінка руху тварин, яких піддавали тесту в циліндрі: Вісь x представляє число діб після епізоду інсульту (тобто, доба після 3CMA). Вісь y представляє поведінкову оцінку. Графік показує середню поведінкову оцінку тварин у кожній тестовій групі

(тобто, групи 1-3) на добу -1 (до операції), добу 7, добу 21, добу 30, добу 32, добу 44, добу 46, добу 58, добу 60.

На фіг. 9 представлений середній об'єм інфаркту (%) тварин у групах 1, 2 і 3 після ЗСМА.

На фіг. 10 представлений план дослідження з клінічного протоколу, описаного в прикладі 16.

5 На фіг. 11 представлені результати тесту на розміщення передньої кінцівки: вісь x представляє число діб після епізоду інсульту (тобто, доба після ЗСМА). Вісь y представляє поведінкову оцінку (від 0 до 12, де 0 являє собою нормальну функцію, а 12 являє собою максимально ослаблену). Графік показує середню поведінкову оцінку тварин у кожній тестовій групі (тобто, наповнювач і 4-AP), як описано в прикладі 17 ("D"=доба). Дані виражають у вигляді середніх \pm стандартна помилка середнього. $*=p<0,05$; $\dagger=p<0,001$; $\ddagger=p<0,0001$.

10 На фіг. 12 представлені результати тесту на розміщення задньої кінцівки: вісь x представляє число діб після епізоду інсульту (тобто, доба після ЗСМА). Вісь y представляє поведінкову оцінку (від 0 до 6, де 0 являє собою нормальну функцію, а 6 являє собою максимально ослаблену). Графік показує середню поведінкову оцінку тварин у кожній тестовій групі (тобто, наповнювач і 4-AP), як описано в прикладі 17 ("D"=доба). Дані виражають у вигляді середніх \pm стандартна помилка середнього. $*=p<0,05$; $\dagger=p<0,001$; $\ddagger=p<0,0001$.

15 На фіг. 13 представлені результати тесту на хитання тулуба: вісь x представляє число діб після епізоду інсульту (тобто, доба після ЗСМА). Вісь y представляє поведінкову оцінку. Графік показує середню поведінкову оцінку тварин у кожній тестовій групі (тобто, наповнювач і 4-AP) як описано в прикладі 17 ("D"=доба). Дані виражають у вигляді середніх \pm стандартна помилка середнього. $*=p<0,05$; $\dagger=p<0,001$; $\ddagger=p<0,0001$.

5. ДОКЛАДНИЙ ОПИС

25 Як ускладнення інсульту, індивідууми страждають ушкодженням нервової системи і, як результат, часто зберігають деякий ступінь рухової, сенсорної або сенсорно-рухової недостатності. Експериментальні терапевтичні засоби зосереджені на захисті нейронів від загибелі під час і незабаром після ішемії. Не існує схваленого FDA лікарського засобу, відмінного від обмеженого за часом введення tPA, що відновлює функцію в людей після інсульту, синдромів TIA або множинного інфаркту.

30 Винахід стосується лікування пацієнтів, що мали інсульт, і в деяких варіантах здійснення для лікування пацієнтів, які страждали ушкодженням нервової системи через інсульт. Зокрема, винахід стосується лікування пацієнтів, що зберегли деякий ступінь рухової, сенсорної або сенсорно-рухової недостатності після інсульту. Ця недостатність може знаходитися в діапазоні від надзвичайно легкої до тяжкої і інвалідизуючої. Така недостатність може бути обумовлена втратою нейронів і мієліну від ішемічної події або від запалення й імунної відповіді після епізоду ішемії. Така недостатність може бути обумовлена втратою або ушкодженням нейронів або мієліну у певних ділянках головного мозку (наприклад, кірковій, підкірковій або некірковій), що регулюють сенсорно-рухові функції, у результаті інсульту. Наприклад, така недостатність може бути обумовлена втратою або ушкодженням нейронів або мієліну в руховій корі, сенсорній корі або соматосенсорній корі, або втратою або ушкодженням нейронів або мієліну у сенсорно-руховій корі або областях кори, що відповідають за сенсорно-рухові функції. У деяких варіантах здійснення пацієнт, якого лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, мав ішемічний інсульт. В одному з варіантів здійснення пацієнт, якого лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, мав інсульт серединних мозкових артерій (наприклад, через закупорювання серединної мозкової артерії). В інших варіантах здійснення пацієнт, якого лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, мав геморагічний інсульт. У деяких варіантах здійснення пацієнт, якого лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, має стабільну або хронічну сенсорно-рухову недостатність через інсульт (такий як геморагічний інсульт або ішемічний інсульт, наприклад, інсульт серединних мозкових артерій). В одному з варіантів здійснення пацієнт, якого лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, не має розсіяний склероз.

50 У даному документі описане використання амінопіридину (наприклад, 4-AP або 3,4-DAP) або його фармацевтично прийнятної солі для того, щоб лікувати пов'язані з інсультом втрату або ушкодження нейронів, зокрема, в ділянці головного мозку (наприклад, кірковій, підкірковій або некірковій), що регулює сенсорно-рухову функцію. Зокрема, у даному документі описано, що 4-AP і інші амінопіридини або їх фармацевтично прийнятні солі, можна використовувати при заповненні втрати сенсорно-рухових функцій після епізоду інсульту. Як зазначено в даному документі, у переважних варіантах здійснення амінопіридин (наприклад, 4-AP) або його фармацевтично прийнятну сіль вводять індивідуумам, що демонструють утрату сенсорно-рухової функції, пов'язану з епізодом інсульту або після нього. У деяких варіантах здійснення в даному документі описане використання амінопіридину (наприклад, 4-AP або 3,4-DAP) або його

фармацевтично прийнятної солі для того, щоб лікувати пов'язану з інсультом недостатність неврологічної функції. У деяких з цих варіантів здійснення лікування пацієнта з використанням ефективної кількості амінопіридину повертає або поліпшує неврологічну функцію, ослаблену через інсульт.

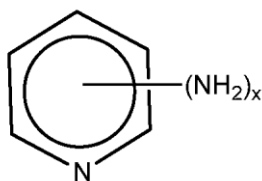
У окремих варіантах здійснення, недостатність, яку лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, не впливає на пам'ять або когнітивність. В інших окремих варіантах здійснення композиція, яка містить амінопіридин, який вводять пацієнту відповідно до винаходу, не містить холін, джерело холіну, попередник ацетилхоліну або попередник холіну.

Пацієнти або суб'єкти, яких лікують способами за винаходом, включають, але не обмежуючись цим, людину і хребетних, які не стосуються людини, таких як дикі, домашні і сільськогосподарські тварини. У деяких варіантах здійснення пацієнт, якого лікують відповідно до винаходу, являє собою ссавця, наприклад, людини, корову, собаку, кішку, козу, вівцю, коня або свиню. У переважному варіанті здійснення пацієнтом є людина.

Як зазначено в даному документі, автори даного винаходу показали, що амінопіридин і, зокрема, 4-амінопіридин ефективний при відновленні неврологічної функції після закупорювання серединної мозкової артерії в щурів, що являють собою модель ішемічного інсульту в людини. У дослідженнях, описаних у прикладі 2 і прикладі 17, використовували модель інсульту з перманентним закупорюванням серединної мозкової артерії (ЗСМА) на щурах для того, щоб оцінювати ефекти 4-амінопіридину, що чиняться на сенсорно-рухову функцію в той час, коли ендогенне відновлення стабілізувалося. Як описано в даному документі, автори даного винаходу несподівано виявили, що 4-амінопіридин ефективний для лікування сенсорно-рухової недостатності після ішемічної події. Дані, отримані авторами винаходу й описані в даному документі, показують ефективність навіть коли дозування ініціюють під час хронічної фази, що йде за ішемічною подією, наприклад, через 4 тижні або 8 тижнів після ішемічної події. Відповідно, у деяких варіантах здійснення в даному документі описані способи лікування пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності в пацієнта з використанням амінопіридину, наприклад, 4-амінопіридину, або його фармацевтично прийнятної солі. У окремих варіантах здійснення лікування протікає під час ранньої хронічної фази і/або стабільної хронічної фази після інсульту. У деяких варіантах здійснення в даному документі описане лікування пацієнтів відповідно до способів, описаних в даному документі, на або після 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 тижня; 1, 2, 3, 4, 5, 6 місяця; або 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 років або якого-небудь часу після інсульту. В інших варіантах здійснення в даному документі описане лікування пацієнтів відповідно до способів, описаних в даному документі, у межах або після 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 або 22 годин; або 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 доби після інсульту.

5.1 Амінопіридини і композиції, що містять амінопіридини

Структура амінопіридину добре відома в даній галузі. Як показано в патенті США № 5952357, моно- або діамінопіридин має наступну структуру:



де x дорівнює 1 або 2.

Амінопіридини, що мають приведену вище структурну формулу, де x дорівнює 1, являють собою, наприклад, 2-амінопіридин, 3-амінопіридин і 4-амінопіридин. Сполуки амінопіридину, які мають приведену вище структурну формулу, де x дорівнює 2, являють собою, наприклад, 2,3-діамінопіридин; 2,5-діамінопіридин; 2,6-діамінопіридин; 3,4-діамінопіридин; 4,5-діамінопіридин і 4,6-діамінопіридин.

В одному з варіантів здійснення амінопіридин являє собою моно- або діамінопіридин. В одному з варіантів здійснення моноамінопіридин являє собою 3-амінопіридин або 4-амінопіридин. В одному з варіантів здійснення діамінопіридин являє собою 3,4-діамінопіридин.

Як визнають, фармацевтично прийнятну сіль амінопіридину можна використовувати замість або на додаток до амінопіридину в будь-яких або всіх способах лікування, розглянутих у даному документі. Таким чином, у окремих варіантах здійснення, фармацевтично прийнятну сіль амінопіридину (тобто, яку-небудь фармацевтично прийнятну сіль будь-якої зі сполук амінопіридину, перераховану вище) використовують у способах лікування пов'язаної з інсультом недостатності, наприклад, сенсорно-рухової недостатності, передбаченої в даному

документі. Ці солі можна одержувати, наприклад, *in situ* під час фінального виділення й очищення сполук або за допомогою окремої реакції очищеної сполуки у формі її вільної основи з придатною органічною або неорганічною кислотою і виділення в такий спосіб сформованої солі. У деяких варіантах здійснення сіль моно- або діамінопіридину використовують у способах за винаходом. В іншому варіанті здійснення використовують сіль 3-амінопіридину або 4-амінопіридину. У ще одному іншому варіанті здійснення, використовують сіль 3,4-діамінопіридину. У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятну сіль амінопіридину одержують з використанням оцтової, альгінової, амінобензойної, бензолсульфонової, бензойної, камфоросулфонової, лимонної, етенсульфонової, мурашиної, фумарової, фуранкарбонної, галактуронової, глюконової, глюкуронової, глутамінової, гліколевої, бромистоводневої, соляної, ізетинової, молочної, малеїнової, яблучної, мигдальної, метансульфонової, муцинової, азотної, памоевої, пантотенової, фенілоцтової, фосфорної, пропіонової, саліцилової, стеаринової, бурштинової, сульфанілової, сірчаної, винної кислоти або *p*-толуолсульфонової кислоти. В одному з варіантів здійснення одного еквівалента амінопіридину, як використовують у даному документі, може утворювати кислоту з менше ніж одним або з одним або більше ніж одним еквівалентом кислоти. В одному з варіантів здійснення амінопіридин, як використовують у даному документі, може утворювати сіль дигідрохлорид. В одному з варіантів здійснення амінопіридин, як використовують у даному документі, може утворювати сіль фосфат. Додатковий опис фармацевтично прийнятних солей, які можна використовувати в способах, описаних у даному документі, див., наприклад, S.M. Barge et al, "Pharmaceutical Salts", 1977, J. Pharm. Sci. 66: 1-19, включений у даний документ за допомогою посилання в повному обсязі.

У переважних варіантах здійснення сам амінопіридин, а не його фармацевтично прийнятну сіль, використовують у якому-небудь зі способів лікування пов'язаної з інсультом недостатності, описаної в даному документі.

Переважні амінопіридини або їх фармацевтично прийнятні солі для використання відповідно до винаходу являють собою сполуки, які інгібують конкретно калієвим каналам. Такі сполуки переважно демонструють профіль або патерн вибіркового інгібування калієвих каналів нейронів відносно інших тканин, аналогічно профілю інгібування 4-амінопіридину або 3,4-діамінопіридину, або демонструють профіль вибіркового інгібування калієвих каналів нейронів відносно інших тканин, аналогічно профілю інгібування, спільного з 3,4-діамінопіридином і 4-амінопіридином. Переважні амінопіридини включають, без обмеження, 4-амінопіридин і 3,4-діамінопіридин.

Амінопіридини або їх фармацевтично прийнятні солі для використання відповідно до винаходу можуть бути в композиціях з негайним вивільненням або уповільненим вивільненням. У деяких варіантах здійснення амінопіридини або їх фармацевтично прийнятні солі для використання відповідно до винаходу формулюють для перорального, підшкірного, внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення.

У окремому варіанті здійснення композиція з уповільненим вивільненням амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі веде до вивільнення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі з дозованого складу з постійною швидкістю так, що терапевтично корисний рівень у крові підтримують протягом періоду приблизно щонайменше 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 годин або більше ніж 18 годин, або більше ніж 24 годин, або більше ніж 30 годин. Переважно, кількість амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі в пероральних дозованих складах відповідно до варіантів здійснення даного винаходу створює терапевтично ефективну концентрацію в плазмі або ЦНС за допомогою введення фармацевтичної композиції три рази на добу, два рази на добу або один раз на добу. Терміни "уповільнене вивільнення" і "тривале вивільнення" звичайно є синонімами, якщо контекст зрозуміло не вказує на інше.

У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі становить між 4 мг і 17,5 мг (наприклад, 4, 5, 6, 7, 7,5, 8, 9, 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, 15, 16, 17 або 17,5 мг) або в діапазоні від 4 до 40 мг, і в окремому варіанті здійснення його вводять один раз на добу або два рази на добу, переважно в композиції з уповільненим вивільненням. У окремих варіантах здійснення, амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у композиції з уповільненим вивільненням. В інших окремих варіантах здійснення, амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у композиції з негайним вивільненням. У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість 4-амінопіридину, або його фармацевтично прийнятної солі, становить між 4 мг і 17,5 мг (наприклад, 4, 5, 6, 7, 7,5, 8, 9, 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, 15, 16, 17 або 17,5 мг), або в діапазоні від 4 до 40 мг, і в окремому варіанті здійснення його вводять один раз на добу або два рази на добу, переважно в композиції з уповільненим вивільненням. В одному з варіантів здійснення

введення два рази на добу являє собою введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі кожні 12 годин.

У деяких варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у кількості в діапазоні між 4 мг і 17,5 мг (наприклад, 4, 5, 6, 7, 7,5, 8, 9, 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, 15, 16, 17 або 17,5 мг), або від 4 мг до 17,5 мг, або від 4 мг до 40 мг, один раз на добу або два рази на добу, переважно в композиції з уповільненим вивільненням. У окремих варіантах здійснення, амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у композиції з уповільненим вивільненням. В інших окремих варіантах здійснення, амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у композиції з негайним вивільненням. У деяких варіантах здійснення кількість 4-амінопіридину, або його фармацевтично прийнятної солі, вводять у діапазоні між 4 мг і 17,5 мг (наприклад, 4, 5, 6, 7, 7,5, 8, 9, 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, 15, 16, 17 або 17,5 мг), або від 4 мг до 17,5 мг, або від 4 мг до 40 мг, один раз на добу або два рази на добу, переважно в композиції з уповільненим вивільненням. В одному з варіантів здійснення введення два рази на добу являє собою введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі кожні 12 годин.

У окремому варіанті здійснення якого-небудь зі способів лікування, описаних у даному документі, амінопіридин (наприклад, 4-амінопіридин) вводять у кількості в діапазоні від 4 до 17,5 мг (наприклад, 4, 5, 6, 7, 7,5, 8, 9, 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, 15, 16, 17 або 17,5 мг) два рази на добу у композиції з уповільненим вивільненням або вводять у кількості в діапазоні від 8 до 40 мг (наприклад, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 або 40 мг) один раз на добу в композиції з уповільненим вивільненням.

В одному з варіантів здійснення наданий спосіб відповідно до винаходу, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину (такого як 3,4-діамінопіридин, 4-амінопіридин і т. п.) або його фармацевтично прийнятної солі становить 10 міліграмів у композиції з уповільненим вивільненням два рази на добу.

В іншому варіанті здійснення наданий спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі становить 5 міліграмів у композиції з уповільненим вивільненням два рази на добу. В іншому варіанті здійснення наданий спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі становить 7,5 міліграмів у композиції з уповільненим вивільненням два рази на добу. В іншому варіанті здійснення наданий спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі становить 10 міліграмів у композиції з уповільненим вивільненням два рази на добу. В іншому варіанті здійснення наданий спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі становить 12,5 міліграмів у композиції з уповільненим вивільненням два рази на добу. В іншому варіанті здійснення наданий спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі становить 15 міліграмів у композиції з уповільненим вивільненням два рази на добу. В іншому варіанті здійснення наданий спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі становить 17,5 міліграмів у композиції з уповільненим вивільненням два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення наданий спосіб, де терапевтично ефективна кількість амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі становить 20 міліграмів у композиції з уповільненим вивільненням один раз на добу. В іншому варіанті здійснення наданий спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі становить 8, 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, 15, 16, 17, 17,5, 18, 19, 20, 20,5, 21, 21,5, 22, 22,5, 23, 23,5, 24, 24,5, 25, 25,5, 26, 26,5, 27,5, 30 або 35 міліграмів у композиції з уповільненим вивільненням один раз на добу.

В іншому варіанті здійснення спосіб відповідно до винаходу включає введення терапевтично ефективною кількості 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, у загальній добовій кількості 8, 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, 15, 16, 17, 17,5, 18, 19, 20, 20,5, 21, 21,5, 22, 22,5, 23, 23,5, 24, 24,5, 25, 25,5, 26, 26,5, 27,5, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 або 40 міліграмів у композиції з уповільненим вивільненням. Зразковий варіант здійснення включає введення два рази на добу, де 15 міліграмів у композиції з уповільненим вивільненням вводять вранці; і 10 міліграмів у композиції з уповільненим вивільненням вводять увечері. Зразковий варіант здійснення включає введення два рази на добу, де 12,5 міліграмів у композиції з уповільненим вивільненням вводять вранці; і 7,5 міліграмів у композиції з уповільненим

вивільненням уводять увечері. Інший зразковий варіант здійснення включає введення загальної добової кількості в композиції для введення один раз на добу.

У ще одному іншому варіанті здійснення спосіб відповідно до винаходу включає введення терапевтично ефективної кількості 4-амінопіридину, або його фармацевтично прийнятної солі, у загальній добовій кількості 8, 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, 15, 16, 17, 17,5, 18, 19, 20, 20,5, 21, 21,5, 22, 22,5, 23, 23,5, 24, 24,5, 25, 25,5, 26, 26,5, 27,5, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 або 40 міліграмів у композиції з негайним вивільненням. У деяких варіантах здійснення композиція з негайним вивільненням, що містить амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль, уводять три рази на добу або більше трьох разів на добу (наприклад, 4, 5, або 6 разів на добу).

У деяких варіантах здійснення амінопіридин (наприклад, 4-амінопіридин) або його фармацевтично прийнятну сіль формують у вигляді таблетки з матрицею з уповільненим вивільненням (SR) або тривалим вивільненням (ER) різної потужності, наприклад, від 4 до 40 мг, де 5-, 7,5-, 10-, 12,5-, 15- і 17,5 у даний час переважні. Один з варіантів здійснення 4-амінопіридину-SR становить 10 мг, що переважно дозувати два рази на добу, інші схеми дозування входять в обсяг винаходу; відповідно, інші кількості активного інгредієнта в складах з уповільненим вивільненням також входять в обсяг винаходу.

В інших варіантах здійснення склад з уповільненим вивільненням, що використовують у способах, описаних у даному документі, являє собою 4-амінопіридин-SR, або AMPYRA® (Acorda Therapeutics, Hawthorne, NY), або композицію з уповільненим вивільненням для 4-амінопіридину, як викладено в патенті США 5370879, патенті США 5540938; патенті США 8007826; або публікації патенту США US2005-0228030 (зміст кожного з яких включений в даний документ за допомогою посилання в повному обсязі).

У деяких варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятна сіль може бути присутнім у фармацевтичних композиціях, таких як таблетка, жувальна таблетка, драже, капсула, мікрокапсула, розчин, суспензія, парентеральний розчин, пастилка, порошок, гранула, корж, сироп, супозиторій, ін'єкція або блістерна упаковка. Композиції можна формувати так, щоб вони містили добову дозу, півдобову дозу або зручну частку добової дози, в одиниці дозування, що може являти собою одну таблетку або капсулу або зручний об'єм рідини. В одному з варіантів здійснення розчини одержують з водорозчинних солей, таких як сіль гідрохлорид. Звичайно, усі композиції одержують відповідно до відомих способів у фармацевтичній хімії. Капсули можна одержувати за допомогою змішування амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі з придатним носієм або розріджувачем і заповнення капсул належною кількістю суміші. Звичайні носії і розріджувачі включають, але не обмежуючись цим, інертні порошкоподібні речовини, такі як крохмаль багатьох різних типів, порошкоподібна целюлоза, зокрема, кристалічна і мікрокристалічна целюлоза, цукри, такі як фруктоза, маніт і сахароза, борошно з зернових і схожі їстівні порошки.

Придатні складі можна одержувати звичайно застосовуваними способами з використанням стандартних, органічних або неорганічних добавок, таких як один або декілька з: ексципієнт (наприклад, сахароза, крохмаль, маніт, сорбіт, лактоза, глюкоза, целюлоза, тальк, фосфат кальцію або карбонат кальцію), зв'язувальний засіб (наприклад, целюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, поліпропілпіролідон, полівінілпіролідон, желатин, аравійська камедь, поліетиленгліколь, або сахароза крохмаль), дезінтегруючий засіб (наприклад, крохмаль, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілкрохмаль, гідроксипропілцелюлоза низького ступеня заміщення, бікарбонат натрію, фосфат кальцію або цитрат кальцію), мастильний засіб (наприклад, стеарат магнію, легка безводна кремнієва кислота, тальк або лаурилсульфат натрію), ароматизатор (наприклад, лимонна кислота, ментол, гліцин або апельсиновий порошок), консервант (наприклад, бензоат натрію, бісульфіт натрію, метилпарабен або пропілпарабен), стабілізатор (наприклад, лимонна кислота, цитрат натрію або оцтова кислота), суспензуючий засіб (наприклад, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або стеарат алюмінію), диспергуючий засіб (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза), розріджувач (наприклад, вода), і основний віск (наприклад, кокосове масло, білий вазелін або поліетиленгліколь). У деяких варіантах здійснення придатні складі амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі можна одержувати з використанням однієї, двох, трьох або більше або всіх наступних добавок: колоїдний діоксид кремнію, гідроксипропілметилцелюлоза, стеарат магнію, мікрокристалічна целюлоза, поліетиленгліколь і діоксид титану.

В одному з варіантів здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятна сіль, використовувани в способах за винаходом, формують у вигляді таблетки. Таблетки можна одержувати безпосереднім стискуванням, за допомогою вологого гранулювання або за допомогою сухого гранулювання. У деяких варіантах здійснення їхні складі включають розріджувачі, зв'язувальні засоби, мастильні засоби і дезінтегруючі засоби, а також сполуку.

Типові розріджувачі включають, наприклад, різні типи крохмалю, лактозу, маніт, каолін, фосфат або сульфат кальцію, неорганічні солі, такі як хлорид натрію і порошкоподібний цукор. Порошкоподібні похідні целюлози також можна використовувати. В одному з варіантів здійснення фармацевтична композиція не містить лактозу. Типові зв'язувальні засоби таблеток

5 являють собою такі речовини, як крохмаль, желатин і цукри, такі як лактоза, фруктоза, глюкоза і т. п. Також зручно використовувати натуральні і синтетичні камеді, включаючи аравійську, альгірати, метилцелюлозу, полівінілпіролідін і т. п. Поліетиленгліколь, етилцелюлоза і воски також можуть служити як зв'язувальні засоби. У деяких варіантах здійснення наступні ексципієнти можна включати в таблетку: гідроксипропілметилцелюлоза, USP; мікрокристалічна

10 целюлоза, USP; колоїдний діоксид кремнію, NF; стеарат магнію, USP; і/або Opadry White.

Фармацевтичні композиції, використовувані в способах, описаних у даному документі, можуть являти собою те, що описано, наприклад, у публікації патентної заявки США № 2005/0276851, опублікованої 15 грудня 2005 року, і публікації патентної заявки США № 2005/0228030, опублікованої 13 жовтня 2005 року, змист кожної з яких включений в даний

15 документ за допомогою посилання в повному обсязі. Амінопіридини згідно із даним винаходом можуть існувати в нерозчинених, а також розчинених формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і т. п. Звичайно, розчинені форми вважають еквівалентами нерозчинених форм із метою даного винаходу.

В іншому варіанті здійснення описаний спосіб відповідно до винаходу, де вказана

20 терапевтично ефективна кількість амінопіридину, наприклад, 4-амінопіридину, або його фармацевтично прийнятної солі, досягає щонайменше або більше ніж: 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 нг/мл. В іншому варіанті здійснення описаний спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі досягає середньої C_{minss} щонайменше або більше ніж: 5, 6, 7, 8,

25 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 нг/мл. У деяких варіантах здійснення спосіб описаний, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі досягає середньої C_{minss} приблизно 20 нг/мл, що містить середнє значення нижньої межі від 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 нг/мл, і середнє значення верхньої межі 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 або 27 нг/мл. В одному з

30 варіантів здійснення окремому пацієнту дають визначену кількість лікарського засобу (наприклад, кількість дози), де ця кількість дози відповідає кількості, що при введенні нормативної або еталонної популяції досягає середньої C_{minss} щонайменше або більше ніж: 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 нг/мл. Рівні в текучих речовинах або тканинах (наприклад, C_{minss} , C_{maxss} , C_{avss}) в еталонній популяції можна позначати як нормативні значення.

35 В іншому варіанті здійснення описаний спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі досягає C_{minss} у діапазоні приблизно від 5 до 25 нг/мл, від 10 до 18 нг/мл, від 13 до 15 нг/мл або від 15 до 30 нг/мл. В іншому варіанті здійснення описаний спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі досягає C_{minss} приблизно 20 нг/мл. В іншому варіанті

40 здійснення описаний спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі досягає C_{minss} приблизно 20 нг/мл; у деяких варіантах здійснення C_{minss} приблизно 20 нг/мл містить значення нижньої межі від 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 нг/мл, і значення верхньої межі 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 або 27 нг/мл.

В альтернативних варіантах здійснення наданий спосіб лікування пов'язаної з інсультом

45 рухової, сенсорної або сенсорно-рухової недостатності в пацієнта, що включає: введення терапевтично ефективної кількості амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі вказаному пацієнту так, що одержують C_{minss} у діапазоні від 5 до 25 нг/мл, від 10 до 20 нг/мл, від 15 до 30 нг/мл або від 12 до 20 нг/мл. В іншому варіанті здійснення спосіб лікування пов'язаної з інсультом рухової, сенсорної або сенсорно-рухової

50 недостатності в пацієнта включає введення терапевтично ефективної кількості амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі вказаному пацієнту так, що одержують C_{minss} у діапазоні щонайменше від 12 нг/мл до 15 нг/мл. В іншому варіанті здійснення спосіб лікування пов'язаної з інсультом рухової, сенсорної або сенсорно-рухової недостатності в пацієнта включає: введення терапевтично ефективної кількості амінопіридину

55 (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі вказаному пацієнту так, що одержують C_{minss} у діапазоні щонайменше від 13 нг/мл до 15 нг/мл. В одному з варіантів здійснення визначену кількість лікарського засобу дають окремому пацієнту (наприклад, кількість дози), де ця кількість дози відповідає дозі, що при введенні нормативної або еталонної популяції досягає середньої C_{minss} щонайменше або більше ніж: 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,

60 15, 16, 17, 18, 19 або 20 нг/мл; рівні в плазмі (наприклад, C_{minss} , C_{maxss} , C_{avss}) в еталонній

популяції можна позначати як нормативні значення. В одному з варіантів здійснення способів відповідно до винаходу включає введення терапевтично ефективної кількості амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі пацієнту так, що одержують $C_{\min ss}$ щонайменше 11 або 12 нг/мл.

У деяких варіантах здійснення наданий спосіб відповідно до винаходу, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі досягає T_{\max} приблизно від 2 годин приблизно до 6 годин у пацієнта. У деяких з цих варіантів здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у композиції з уповільненим вивільненням (наприклад, один раз на добу, два рази на добу або три рази на добу). В одному з цих варіантів здійснення амінопіридин являє собою 4-амінопіридин. Терапевтично ефективна кількість 4-амінопіридину може являти собою яку-небудь кількість, описану в даному документі. В одному з варіантів здійснення пацієнтом є людина. У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість 4-амінопіридину, що вводиться один раз на добу, два рази на добу або три рази на добу в композиції з уповільненим вивільненням, досягає T_{\max} приблизно від 2 годин приблизно до 6 годин у людини.

В іншому варіанті здійснення наданий спосіб відповідно до винаходу, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину, наприклад, 4-амінопіридину, або його фармацевтично прийнятної солі досягає $C_{\max ss}$ з наступними або менше ніж наступні значення: 60, 59, 58, 57, 56, 55, 54, 53, 52, 51, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 або 20 нг/мл. В іншому варіанті здійснення наданий спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі досягає середньої $C_{\max ss}$ з наступними або менше ніж наступні значення: 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 або 20 нг/мл. В одному з варіантів здійснення визначена кількість лікарського засобу дають окремому пацієнту (наприклад, кількість дози), де ця кількість дози відповідає кількості, що при введення нормативної або еталонної популяції досягає середньої $C_{\max ss}$ з наступними або менше ніж наступні значення: 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 або 20 нг/мл. Рівні в текучій речовині або тканині (наприклад, $C_{\min ss}$, $C_{\max ss}$, $C_{av ss}$) в еталонній популяції можна позначати як нормативні значення. В іншому варіанті здійснення наданий спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі досягає $C_{\max ss}$ у діапазоні приблизно від 15 до 30 нг/мл, від 25 до 35 нг/мл, від 25 до 40 нг/мл або від 35 до 55 нг/мл. В іншому варіанті здійснення наданий спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі досягає $C_{\max ss}$ приблизно 30 нг/мл. В іншому варіанті здійснення наданий спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі досягає $C_{\max ss}$ у діапазоні, що містить значення нижньої межі від 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, або 30 нг/мл, і значення верхньої межі 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 або 60 нг/мл.

В іншому варіанті здійснення описаний спосіб, де вказана терапевтично ефективна кількість амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі досягає середньої $C_{\max ss}$, що дорівнює або менше ніж: 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 або 20 нг/мл. В одному з варіантів здійснення визначену кількість лікарського засобу дають окремому пацієнту (наприклад, кількість дози), де ця кількість дози відповідає дозі, що при введенні нормативної або еталонної популяції досягає середньої $C_{\max ss}$, яка дорівнює або менша ніж: 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 або 20 нг/мл; рівні в плазмі (наприклад, $C_{\min ss}$, $C_{\max ss}$, $C_{av ss}$) в еталонній популяції можна позначати як нормативні значення.

В іншому варіанті здійснення використовують стандартну дозу композиції, як по суті описано в даному документі.

Фактична кількість дози амінопіридину, його фармацевтично прийнятної солі або композиції, яка містить амінопіридин, що вводиться суб'єкту, можна визначати за допомогою фізичних і фізіологічних факторів, таких як вік, стать, маса тіла, тяжкість стану, тип захворювання, що підлягає лікуванню, попередні або паралельні терапевтичні втручання, ідіопатії суб'єкта і шляхи введення. Ці фактори легко визначить фахівець у даній галузі. Практик, відповідальний за введення, типово визначає концентрацію активного інгредієнта(ів) у композиції і придатну дозу(и) для окремого суб'єкта. Дозу може коректувати індивідуальний практик у випадку якого-небудь ускладнення або зміни стану пацієнта.

Особливо сприятливо формулювати парентеральні композиції у формі одиниць дозування для легкого введення й однорідності дози. Форма одиниці дозування, як використовують у даному документі, стосується фізично окремих одиниць, призначених як одиничні дози для суб'єктів, що підлягають лікуванню; кожна одиниця містить попередньо визначену кількість терапевтичної сполуки, обчислену для того, щоб одержувати бажаний терапевтичний ефект, у сполученні з необхідним фармацевтичним носієм. Опис форм одиниць дозування за винаходом продиктований і безпосередно залежить від (а) унікальних характеристик терапевтичної сполуки і конкретного терапевтичного ефекту, який повинен бути досягнутий, і (б) обмежень, що накладаються в області компаундування такої терапевтичної сполуки для лікування вибраного стану в пацієнта. Стандартні дозовані форми можуть являти собою таблетки або блістерні упаковки. У визначених протоколах уведення пацієнт може використовувати більше ніж одну стандартну дозу за один раз, наприклад, може вживати двох таблеток, що містяться в окремих блістерах блістерної упаковки.

Оптичні ізомери - діастереомери - геометричні ізомери - таутомери: сполуки, описані в даному документі, можуть містити асиметричний центр і, таким чином, можуть існувати у вигляді енантіомерів. Коли сполуки відповідно до винаходу мають два або більше асиметричних центрів, вони можуть додатково існувати у вигляді діастереомерів. Даний винахід включає всі такі можливі стереоізомери, такі як по суті чисті дозволені енантіомери, їхні рацемічні суміші, а також суміші діастереомерів. Формули приведені без визначальної стереохімії у визначених положеннях. Даний винахід включає всі стереоізомери з такими формулами і їхні фармацевтично прийнятні солі. Діастереоізомерні пари енантіомерів можна розділяти, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації з придатного розчинника, і пари енантіомерів, отриманих таким чином, можна розділяти на окремі стереоізомери стандартними засобами, наприклад, за допомогою оптично активної кислоти або основи як розщеплювального засобу або на хіральній колонці ВЕРХ. Крім того, який-небудь енантіомер або діастереомер сполуки з загальною формулою можна одержувати за допомогою стереоспецифічного синтезу з використанням оптично чистих вихідних матеріалів або реактивів з відомою конфігурацією.

Амінопіридини за винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у терапевтично ефективній дозі, достатній для того, щоб лікувати в пацієнта недостатність, пов'язану з інсультом. У деяких варіантах здійснення лікування знижує кількість симптомів недостатності в пацієнта приблизно щонайменше на 10%, більш переважно на 20%, більш переважно приблизно щонайменше на 40%, навіть більш переважно приблизно щонайменше на 60%, і ще більш переважно щонайменше приблизно на 80% відносно суб'єктів, яких не лікували. Таке процентне кількісне визначення зміни переважно застосовують до тестів на сенсорно-рухову функцію, що забезпечують вимірюванню результатів на безупинних лінійних шкалах, таких як T25FW, і т. д. Інші тести на сенсорно-рухову функцію не виражають у вигляді процентної зміни, але по прогнозуваннях будуть вести до значної зміни при придатному статистичному порівнянні. Такі тести включають напівкількісні міри, які присвоюють значення здатності здійснювати певні навички. У деяких варіантах здійснення лікування відповідно до винаходу веде до статистично значущої позитивної динаміки пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності (наприклад, як вимірюють за допомогою здатності пацієнта здійснювати визначені завдання або навички) у порівнянні з контролем. Такий контроль може являти собою здатність пацієнта здійснювати оцінюване завдання або навичка перед тим як приступити до лікування.

5.2 Сенсорно-рухова недостатність і результати введення амінопіридину відповідно до винаходу

Даний винахід представляє способи лікування викликаного інсультом ушкодження нервової системи в ссавця і, зокрема, спосіб лікування пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності. У деяких варіантах здійснення пацієнт, якого лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, має один або декілька видів сенсорно-рухової недостатності (наприклад, діагностованих по одному або декільком симптомах сенсорно-рухової недостатності або виявляється в них). У деяких варіантах здійснення пацієнт, якого лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, має недостатність через ушкодження нейронів (наприклад, втрату або демієлінізацію нейронів) в ділянці кори або іншої ділянки головного мозку, що відповідає за або залучена в сенсорно-рухові функції. Переважні варіанти здійснення даного винаходу стосуються способів використання 4-амінопіридину для лікування недостатності сенсорно-рухової функції, що є результатом інсульту. Таке лікування може опосередковане введенням якої-небудь з доз і схем дозування, описаних у цій заявці.

Сенсорно-рухова недостатність або недостатність сенсорно-рухової функції, яку лікують відповідно до винаходу, включає без обмеження: атаксію, загальну недостатність володіння тілом, недостатність координації або рівноваги, недостатність почуття тіла, недостатність

пропріорецепції, недостатність ходи, недостатність рефлексів, недостатність спритності, недостатність витривалості, недостатність функції руки, втрату або недостатність тонкої координації руки, гіперрефлексію, недостатність сили руки, недостатність спритності руки, недостатність сили хапання, м'язову слабкість, недостатність м'язового тону, ряд видів рухової недостатності, спастичність, недостатність сили/слабкість, тремор, недостатність функції кінцівки, недостатність функції верхньої кінцівки, недостатність функції нижньої кінцівки, недостатність м'язової сили нижньої кінцівки, недостатність ходьби (наприклад, знижена швидкість ходьби), недостатність мови (наприклад, дизартрія), недостатність функції щелепи, недостатність жування або недостатність артикуляції щелепи. В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, являє собою недостатність пропріорецепції. В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, являє собою недостатність функції моторики рота. У окремих варіантах здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, являє собою недостатність мови (наприклад, дизартрія, апраксія або дисфонія) або недостатність жування і/або ковтання (наприклад, дисфагія). В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, являє собою недостатність зору, таку як сенсорна і/або окорухова недостатність зорової функції. В інших окремих варіантах здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, являє собою недостатність швидкості ходьби, недостатність спритності руки, недостатність сили або руки спастичність верхньої кінцівки. У деяких варіантах здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, являє собою недостатність рухової і/або сенсорної функції, як вимірюють з використанням оцінки по Fugl-Meyer. У окремих варіантах здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, являє собою недостатність рухової функції, недостатність рівноваги, недостатність чутливості або недостатність функції суглоба. У окремих варіантах здійснення, сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, являє собою параліч лицьового нерва, параліч кінцівки або параліч руки.

У деяких варіантах здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, включає, але не обмежуючись цим, недостатність ходьби, недостатність функції кінцівки, недостатність функції нижньої кінцівки, недостатність м'язової сили нижньої кінцівки, недостатність м'язового тону, спастичність, недостатність функції верхньої кінцівки, недостатність функції руки, недостатність тонкої координації руки, недостатність сили хапання, недостатність рівноваги або координації, недостатність загального володіння тілом, недостатність функції щелепи, недостатність жування або недостатність артикуляції щелепи.

В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність функції нижньої кінцівки і/або м'язової сили нижньої кінцівки. В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність рухової функції нижньої кінцівки. В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність ходьби (таку як знижена швидкість ходьби). В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність функції верхньої кінцівки (наприклад, рухової функції верхньої кінцівки). В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою параліч кінцівки. В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність м'язового тону або спастичність (наприклад, спастичність верхньої кінцівки). В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність рівноваги або координації. В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність чутливості. В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність функції моторики рота. У окремому варіанті здійснення недостатність функції моторики рота являє собою недостатність сили м'язів губ і/або мови (таку як при дизартрії). В іншому окремому варіанті здійснення недостатність функції моторики рота являє собою недостатність координації м'язів губ і/або язика (таку як при апраксії). У ще одному іншому окремому варіанті здійснення недостатність функції моторики рота являє собою недостатність сили м'язів, що беруть участь у диханні. В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність мови (наприклад, дизартрія, апраксія, дисфонія). У деяких варіантах здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до

винаходу, являє собою сенсорно-рухове порушення на обличчі, у язику і/або язикоглоткових м'язах. В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність жування і/або ковтання (наприклад, дисфагія). В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність функції щелепи або артикуляції щелепи. В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою параліч лицьового нерва. В одному з варіантів здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність функції руки, недостатність координації руки (наприклад, недостатність тонкої координації руки), недостатність сили хапання, недостатність спритності руки або параліч руки. У деяких варіантах здійснення сенсорно-рухова недостатність, яку лікують відповідно до винаходу, являє собою недостатність або порушення зору. Недостатність зору, що лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, може являти собою сенсорну і/або окорухову недостатність зорової функції. В одному з варіантів здійснення недостатність зору, що лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, являє собою сенсорну недостатність зорової функції. В одному з варіантів здійснення недостатність зору, яка лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, являє собою окорухову недостатність зорової функції.

В одному з варіантів здійснення введення амінопіридину відновлює одну або декілька сенсорно-рухових функцій. Це виявляється або вимірюється у вигляді позитивної динаміки, наприклад, відносно здатності ходити, рівноваги, здатності стояти, сили руки, спритності, рефлексів, відповідей на прийняті в даній галузі мірки якості життя, або позитивної динаміки в якій-небудь іншій сенсорно-руховій функції, описаній в даному документі або відомій в даній галузі.

У деяких варіантах здійснення лікування пацієнта за допомогою уведення визначеної кількості амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі є ефективним для того, щоб полегшувати або запобігати пов'язаній з інсультом сенсорно-руховій недостатності. В одному з варіантів здійснення лікування пацієнта за допомогою уведення визначеної кількості амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі є ефективним для того, щоб запобігати початку симптомів сенсорно-рухової недостатності. В інших варіантах здійснення лікування пацієнта за допомогою уведення визначеної кількості амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі є ефективним для того, щоб полегшувати симптоми (наприклад, знижувати тяжкість) пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності. В інших варіантах здійснення лікування пацієнта за допомогою уведення визначеної кількості амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі є ефективним для того, щоб зменшувати тривалість пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності. У окремому варіанті здійснення лікування пацієнта за допомогою уведення визначеної кількості амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі є ефективним для того, щоб усувати пов'язану з інсультом сенсорно-рухову недостатність, і/або ефективним для того, щоб відновлювати сенсорно-рухову функцію, ослаблену інсультом. У деяких варіантах здійснення введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі є ефективним для того, щоб відновлювати сенсорно-рухову функцію, ослаблену інсультом. У деяких з цих варіантів здійснення, інсульт являє собою ішемічний інсульт. В одному з варіантів здійснення інсульт являє собою інсульт серединних мозкових артерій (наприклад, через закупорювання серединної мозкової артерії). В інших варіантах здійснення інсульт являє собою геморагічний інсульт.

В іншому варіанті здійснення представлений спосіб підтримки позитивної динаміки сенсорно-рухової функції в пацієнта, де така функція ослаблена в результаті інсульту, вказаний спосіб включає: уведення терапевтично ефективної кількості амінопіридину (такого як 3,4-діамінопіридин, 4-амінопіридин і т. п.) або його фармацевтично прийнятної солі вказаному пацієнту після попереднього досягнення позитивної динаміки такої ослабленої сенсорно-рухової функції в вказаного пацієнта під час уведення 4-амінопіридину.

В одному з варіантів здійснення спосіб підтримки позитивної динаміки сенсорно-рухової функції в пацієнта із пов'язаною з інсультом недостатністю такої функції включає введення терапевтично ефективної кількості амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі вказаному пацієнту протягом тривалого періоду часу. В іншому варіанті здійснення спосіб досягнення безупинної позитивної динаміки в пацієнта зі пов'язаною з інсультом сенсорно-руховою недостатністю включає продовження введення терапевтично ефективної кількості амінопіридину (такого як 3,4-діамінопіридин, 4-амінопіридин і т. п.) або його фармацевтично прийнятної солі вказаному пацієнту протягом тривалого періоду часу.

У окремих варіантах здійснення позитивна динаміка серед пацієнтів, які зазнають пов'язану з інсультом сенсорно-рухову недостатність, виникає протягом періодів щонайменше або більше

ніж: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 доба; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 або 22 тижнів; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або 18 місяців; або 1, 2, 3, 4, 5, 6 або більше ніж 5 років лікування.

Сенсорно-рухові функції, включаючи недостатність сенсорно-рухових функцій і позитивну динаміку сенсорно-рухових функцій, можна оцінювати з використанням якого-небудь відомих у даній галузі способу. Наприклад, оцінні тести можуть включати, без обмеження, ходьбу на 25 футів на час (T25FW), ходьбу 2 хвилини, ходьбу 6 хвилин (6MW), тест із коробкою і блоками, 6-пунктовий кроковий тест, ручний м'язовий тест для функції нижньої кінцівки, LEMMT, оцінку Ешворта, модифіковану шкалу Ешворта, тест на силу хапання, тест із кілочком і 9 отворами, дрібні рухи пальцем, швидке чергування пальців для функції верхньої кінцівки, функціональну системну оцінку для сенсорної функції і палець-носову пробу і п'яtkово-колінну пробу для атаксії. Зокрема, T25W можна використовувати для того, щоб вимірювати ходьбу, LEMMT можна використовувати для того, щоб вимірювати м'язову силу нижньої кінцівки, модифіковану шкалу Ешворта можна використовувати для того, щоб вимірювати спастичність. Прийняті в даній галузі оцінки функції верхньої кінцівки включають, без обмеження, вимірювання, які самостійно сполучаються, по шкалі ефективності, ручну динамометрію й Індекс верхньої кінцівки (UEI). Інші оцінні тести, які можна використовувати для того, щоб вимірювати сенсорно-рухові функції, включають, але не обмежуючись цим: шкалу рівноваги Берга (BBS), тест на координацію по Kela, тест на постуральну стабільність, тестову ходьбу на 10 метрів на час, тест на натягнення плеча, силу хапання, максимальне ізометричне зусилля розгиначів коліна, тести на м'язову витривалість, пасивний підйом прямої ноги, TEMPA (тест на продуктивність верхньої кінцівки для літніх людей), тест на функцію руки по Jebsen-Taylor, опитувач по порушенню функцій руки, плеча і кисті (DASH) і ступінь здатності руки-36 (MAM-36). Інший оцінний тест, який можна використовувати для того, щоб вимірювати сенсорно-рухові функції, являє собою оцінку по Fugl-Meyer. У деяких варіантах здійснення оцінку по Fugl-Meyer можна використовувати для того, щоб вимірювати рухову функцію (наприклад, рухову функцію нижньої кінцівки і/або рухову функцію верхньої кінцівки), рівновагу, чутливість і/або функцію суглоба. У окремих варіантах здійснення оцінку по Fugl-Meyer використовують для того, щоб вимірювати рухову функцію нижньої кінцівки, рухову функцію верхньої кінцівки і/або чутливість. Таку оцінку можна здійснювати до і після введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі пацієнту відповідно до способів, описаних в даному документі. Наприклад, сенсорно-рухову функцію пацієнта, що страждає від пов'язаної з інсультом недостатності такої функції, можна оцінювати до введення амінопіридину і/або після введення амінопіридину, наприклад, на або після 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 добу; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 тижнів; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 місяців; або 1, 2, 3, 4, 5 років з початку лікування відповідно до способів, описаних в даному документі.

У окремому варіанті здійснення терапевтичний результат при пов'язаній з інсультом сенсорно-руховій недостатності аналізують і виявляють у будь-який один, два, три, чотири, п'ять або більше або в кожний з наступних моментів часу і/або в момент часу більш пізній ніж будь-який один з наступних моментів часу: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 добу; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижнів; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 і 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 і 6,5 років після початку лікування амінопіридином або його фармацевтично прийнятною сіллю.

5.3 Способи введення амінопіридинів

У деяких варіантах здійснення спосіб відповідно до винаходу включає введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі один раз на добу, два рази на добу або три рази на добу. У деяких варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль уводять перорально. В інших варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль уводять внутрішньовенно. В інших варіантах здійснення, амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль уводять, наприклад, внутрішньом'язово або підшкірно.

У деяких варіантах здійснення спосіб за винаходом включає введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі під час гострої фази після інсульту. Гостра фаза, що йде за інсультом, відрізняється триваючим ушкодженням тканини головного мозку (наприклад, розширення ішемічного ушкодження) після інсульту. Наприклад, під час гострої фази, ушкодження тканини головного мозку, що продовжується, може відбуватися в напівтіньовій зоні, що оточує центральну частину, де виникло початкове ушкодження через інсульт. Таке ушкодження може включати загибель клітин, наприклад, через позбавлення кисню. Типово, гостра фаза триває від моменту початку інсульту приблизно до шести годин після інсульту. У деяких варіантах здійснення лікування відповідно до винаходу включає введення амінопіридину

або його фармацевтично прийнятної солі пацієнту під час періоду після інсульту, у якому продовжується ушкодження тканини головного мозку. В одному з варіантів здійснення таке лікування відбувається під час періоду після інсульту, коли ішемічне ушкодження усе ще розширюється. Наприклад, пацієнта можна лікувати відповідно до винаходу під час гострої фази в межах 1, 2, 3, 4, 5 або 6 годин після інсульту.

У деяких варіантах здійснення спосіб за винаходом включає введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі під час ранньої хронічної фази після інсульту. За гострою фазою після інсульту йде період мимовільного відновлення неврологічної функції, рання хронічна фаза, що може тривати протягом декількох тижнів у видів гризунів (наприклад, аж до 4, 5 або 6 тижнів), і протягом декількох місяців у людини (наприклад, аж до 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11 або 12 місяців). Рання хронічна фаза відрізняється триваючим постійним ендогенним відновленням неврологічної функції, ослабленої за допомогою інсульту, і, зокрема, сенсорно-рухової функції. У деяких варіантах здійснення лікування відповідно до винаходу включає введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі пацієнту під час періоду після інсульту, під час якого спостерігають мимовільне або ендогенне відновлення неврологічної функції, наприклад, сенсорно-рухової функції. Наприклад, пацієнта-людини можна лікувати відповідно до винаходу під час ранньої хронічної фази на або після 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 годин; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 діб; 1, 2, 3, 4, 5, 6 тижнів або 1, 2, 3 або 4 місяців після інсульту, і раніше 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 місяців або 1 року після інсульту.

В інших варіантах здійснення спосіб за винаходом включає введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі під час стабільної хронічної фази після інсульту. Стабільна хронічна фаза після інсульту відрізняється невеликою або невимірною мимовільною або ендогенною позитивною динамікою неврологічної функції, ослабленої інсультом, зокрема, сенсорно-рухової функції. Типово, види гризунів досягають стабільної хронічної фази після від 4 до 6 тижнів після інсульту; і людина досягає її після від 4 до 8 місяців (і, іноді, після 1 року) після інсульту. Маніфестація стабільної хронічної фази часто має вигляд стабільної довічної недієздатності і, зокрема, стабільної довічної сенсорно-рухової недостатності, що не демонструє вимірного поліпшення під час відсутності лікування. У деяких варіантах здійснення амінопіридину або його фармацевтично прийнятна сіль є ефективними для поліпшення пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності в пацієнта при введенні під час стабільної хронічної фази після інсульту. У деяких варіантах здійснення лікування відповідно до винаходу включає введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі пацієнту під час періоду після інсульту, під час якого спостерігають невелику або невимірну мимовільну або ендогенну позитивну динаміку неврологічної функції, наприклад, сенсорно-рухової функції. Наприклад, пацієнта-людини можна лікувати відповідно до винаходу під час стабільної хронічної фази на або після 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 місяців; 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20 років, або якого-небудь часу після інсульту.

В одному з варіантів здійснення винаходу лікування ініціюють після гострої фази після інсульту. В одному з варіантів здійснення винаходу лікування ініціюють під час і також продовжують після гострої фази після інсульту. В одному з варіантів здійснення лікування ініціюють після ранньої хронічної фази після інсульту. В іншому варіанті здійснення лікування ініціюють під час і також продовжують після ранньої хронічної фази після інсульту. У ще одному іншому варіанті здійснення лікування ініціюють під час стабільної хронічної фази після інсульту.

Терапевтичної користі від амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі можна досягти за допомогою введення терапевтично ефективної кількості ссавцю. У деяких варіантах здійснення лікування здійснюють до, під час або після години 1, години 2, години 6, години 8, години 12, години 24, години 30, години 36, години 42, доби 2, доби 3, доби 4, доби 5, тижня 1, тижня 2, тижня 3, тижня 4 або пізніше після інсульту. У деяких варіантах здійснення лікування здійснюють під час або після години 3, години 6, години 8, години 12, години 24, години 30, години 36, години 42, доби 2, доби 3, доби 4, доби 5, тижня 1, тижня 2, тижня 3, тижня 4, тижня 8 або пізніше після інсульту. В одному з варіантів здійснення лікування здійснюють під час або після години 6 після інсульту. В одному з варіантів здійснення лікування здійснюють під час або після години 24 після інсульту. В одному з варіантів здійснення лікування здійснюють під час або після 7 доби (1 тижня) після інсульту. В одному з варіантів здійснення лікування здійснюють під час або після 14 доби (2 тижнів) після інсульту. В одному з варіантів здійснення лікування здійснюють під час або після 1 місяця після інсульту. В одному з варіантів здійснення лікування здійснюють під час або після 4 місяців після інсульту. В одному з варіантів здійснення лікування здійснюють під час або після 6 місяців після інсульту. В одному з варіантів здійснення лікування здійснюють під час або після 8 місяців після інсульту. В одному з варіантів здійснення лікування здійснюють під час або після 12 місяців

після інсульту. У окремому варіанті здійснення спосіб за винаходом включає введення амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі ссавці, де введення здійснюють щонайменше дві, три, чотири, сім або десять діб після ішемічної події, і в терапевтично ефективній кількості, достатній для того, щоб сприяти позитивній динаміці сенсорно-рухової функції під час ранньої хронічної фази і/або під час стабільної хронічної фази після ішемічної події в ссавця. У деяких варіантах здійснення лікування відповідно до винаходу здійснюють через який-небудь час після інсульту. У окремих варіантах здійснення спосіб за винаходом включає введення амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі ссавцю, де введення здійснюють у який-небудь час після інсульту, у кількості, достатній для того, щоб сприяти позитивній динаміці сенсорно-рухової функції.

У деяких варіантах здійснення даний винахід включає введення амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі ссавцю, починаючи з доби 1, 2 або 3 і аж до і включаючи добу 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 добу після інсульту; тиждень або більше ніж один тиждень після інсульту, два тижні або більше ніж два тижні після інсульту; три тижні або більше ніж три тижні після інсульту; чотири тижні або більше ніж чотири тижні після інсульту; один місяць або більше ніж один місяць після інсульту; два місяці або більше ніж два місяці після інсульту; три місяці або більше ніж три місяці після інсульту; чотири місяці або більше ніж чотири місяці після інсульту; п'ять місяців або більше ніж п'ять місяців після інсульту; шість місяців або більше ніж шість місяців після інсульту. У деяких варіантах здійснення амінопіридин (наприклад, 4-амінопіридин) або його фармацевтично прийнятну сіль уводять пацієнтам під час або після 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 тижня після інсульту.

Відповідно до іншого аспекту винаходу, представлений спосіб сприяння позитивній динаміці неврологічної функції, наприклад, сенсорно-рухової функції, під час періоду за межами гострої фази після ішемічної події в ссавця. У окремому варіанті здійснення лікування відповідно до винаходу можна починати в межах гострої фази, але включає щонайменше одне, два три, чотири, п'ять, шість або більше ніж шість повторень лікування за межами гострої фази.

У деяких варіантах здійснення стадію введення починають у межах: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 годин; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 доби; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижнів; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 або 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25 або 30 років, або пізніше, після інсульту. В інших варіантах здійснення стадію введення починають після: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 годин; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21 доби; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижнів; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижнів; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 або 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25 або 30 років, або пізніше, після інсульту.

У деяких варіантах здійснення винаходу спосіб лікування пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності в пацієнта включає: уведення терапевтично ефективної кількості амінопіридину (такого як 3,4-діамінопіридин, 4-амінопіридин і т. п.) або його фармацевтично прийнятної солі вказаному пацієнту протягом визначеного періоду часу. У деяких варіантах здійснення стадію введення починають у межах: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 годин; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21 доби; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижнів; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 або 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25 або 30 років, або пізніше, після епізоду інсульту. У додатковому варіанті здійснення приведенного вище, стадію введення продовжують протягом періоду щонайменше або більше ніж: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 доба; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижні; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 і 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30 або 35 років.

У деяких варіантах здійснення схема лікування (конкретна доза і частота введення, які можна вибирати з будь-яких описаних у даному документі) стабільна протягом визначеного періоду часу, наприклад, протягом щонайменше 4 діб, щонайменше 1 тижня, щонайменше 2 тижнів, щонайменше 3 тижнів, щонайменше 1 місяця, щонайменше 2 місяців, щонайменше 3 місяців, щонайменше 4 місяців або щонайменше 6 місяців.

У окремому варіанті здійснення даний винахід включає спосіб ефективного лікування пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності в пацієнта протягом короткострокової, початкової або нехронічної фази, що включає введення терапевтично ефективної кількості амінопіридину (такого як 3,4-діамінопіридин, 4-амінопіридин і т. п.) або його фармацевтично прийнятної солі вказаному пацієнту. У деяких варіантах здійснення, передбачених у даному документі, пацієнта лікують з використанням амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі протягом періоду 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 доби; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 тижнів; 1, 2, 3 або 4 місяців. Зрозуміло, що можна продовжувати за межами такого періоду й усе ще знаходитися в межах обсягу винаходу.

В іншому варіанті здійснення даний винахід включає спосіб ефективного лікування пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності в пацієнта протягом ранньої хронічної і/або стабільної хронічної фази, що включає введення терапевтично ефективної кількості амінопіридину (такого як 3,4-діамінопіридин, 4-амінопіридин і т. п.) або його фармацевтично прийнятної солі вказаному пацієнту протягом тривалого періоду часу. В іншому варіанті здійснення винахід включає спосіб тривалого лікування пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності, що включає: уведення терапевтично ефективної кількості амінопіридину (такого як 3,4-діамінопіридин, 4-амінопіридин і т. п.) або його фармацевтично прийнятної солі вказаному пацієнту протягом тривалого періоду часу. У деяких варіантах здійснення розширений період становить щонайменше або більше ніж: 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 або 22 тижнів; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або 18 місяців; або 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або більше ніж 10 років.

У визначеному варіанті здійснення терапевтично ефективну кількість амінопіридину, наприклад, 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі вводять внутрішньовенно під час гострої фази після інсульту. У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективну кількість амінопіридину, наприклад, 4-амінопіридину, або його фармацевтично прийнятної солі вводять внутрішньовенно в межах 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 діб або 1, 2, 3, 4, 8 тижнів після інсульту. Внутрішньовенне введення може відбуватися один раз на добу, два рази на добу, три рази на добу, один раз на дві доби, один раз на три доби або один раз на тиждень. В одному з варіантів здійснення пацієнта лікують з використанням одного внутрішньовенного введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість амінопіридину, наприклад, 4-амінопіридину, або його фармацевтично прийнятної солі вводять перорально під час гострої фази, ранньої хронічної фази і/або стабільної хронічної фази після інсульту. У окремому варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість амінопіридину, наприклад, 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі вводять перорально тільки під час ранньої хронічної фази і/або стабільної хронічної фази після інсульту. Пероральне введення може відбуватися один раз на добу, два рази на добу, три рази на добу, або більше трьох разів на добу, у або композиції з уповільненням або з негайним вивільненням.

Уведення сполуки амінопіридину можна виконувати за допомогою різних способів, як описано в даному документі. Введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі відповідно до винаходу можна здійснювати, наприклад, за допомогою введення сполуки в або на цільову тканину; надання сполуки системно пацієнту, наприклад, за допомогою внутрішньовенної ін'єкції (наприклад, парентерально) або перорального введення (наприклад, ентерально) або місцевого введення (наприклад, трансдермально, черезшкірно, пластр, супозиторій) або інгаляції (наприклад, черезслизово), за допомогою чого сполука досягає цільової тканини. Введення амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі пацієнту може відбуватися за допомогою самого пацієнта або за допомогою особи, яка здійснює догляд, такої як професійний медик; включаючи акт ковтання або застосування до пацієнта або тому подібне, де сполука може виявляти свої ефекти.

В одному з варіантів здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять локально, наприклад, за допомогою прямого введення через несистемний шлях на або поблизу місця ушкодження, порушення або болю, що відчувається.

У деяких варіантах здійснення пацієнта лікують внутрішньовенно, починаючи в межах 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22 годин або починаючи на добу 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, після інсульту з використанням амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі в дозі між 0,01 і 1,0 мг/кг на дозу, один раз на добу, два рази на добу, через день, або один раз на тиждень, протягом більше ніж 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 діб, більше ніж 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 тижнів або більше ніж 1, 2, 3, 4, 5 місяців (або між 1 цілодобово і 5 цілодобово, між 2 цілодобово і 10 цілодобово, між 10 цілодобово і 1 місяцем, між 10 цілодобово і 6 місяцями або між 10 цілодобово і 1 роком).

Альтернативно, пацієнта лікують перорально, починаючи з доби 1, доби 2, доби 3, доби 4, доби 5, доби 6 або доби 7 (або після доби 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7), починаючи з, або після, 1 тижня, 2 тижнів, 3 тижнів, 4 тижнів, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів або 8 тижнів, або починаючи з, або після, 1 місяця, 2 місяців, 3 місяців, 4 місяців, 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців або 12 місяців після інсульту з використанням амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) або його фармацевтично прийнятної солі в кількості між 4 мг і 17,5 мг (наприклад, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 або 17 мг), один раз на добу або два рази на добу, протягом більше ніж 5, 10, 15, 20 доби, більше ніж 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 тижнів, більше ніж 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 місяців або більше ніж 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 років (або між 10 цілодобово і 3 місяцями, між 10 цілодобово і 6 місяцями, між 10 цілодобово і 1 роком, між 3 місяцями і 1 роком, між 6 місяцями і 1 роком, між 6 місяцями і 5 роками, або між 1 роком і 50 роками). У деяких варіантах здійснення пацієнта лікують, починаючи з 4 тижнів після інсульту (або після 4 тижнів після інсульту) з використанням 5 мг, 7,5 мг, 10 мг або 12,5 мг 4-амінопіридину два рази на добу. В інших варіантах здійснення пацієнта лікують, починаючи з 4 місяців після інсульту (або після 4 місяців після інсульту) з використанням 5 мг, 7,5 мг, 10 мг або 12,5 мг 4-амінопіридину два рази на добу. В інших варіантах здійснення, пацієнта лікують, починаючи на або після 4, 5, 6, 7, 8 тижнів або 3, 4, 5, 6, 7 або 8 місяців після інсульту з використанням 8 мг, 10 мг, 12 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг або 25 мг 4-амінопіридину один раз на добу.

5.4 Комбіноване лікування

Композиції і способи за даним винаходом можна використовувати в контексті множини терапевтичних або профілактичних застосувань. Для того щоб збільшувати ефективність лікування з використанням амінопіридинів або щоб збільшувати захисну дію іншої терапії (другої терапії), може бути бажано комбінувати ці композиції і способи з іншими засобами і способами, ефективними при лікуванні захворювань і патологічних станів, наприклад, сенсорно-рухової недостатності і т. д., пов'язаних з інсультом.

Таким чином, у окремому варіанті здійснення можна комбінувати амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль з одним або декількома іншими засобами і/або фізіотерапією або трудовою терапією для лікування пов'язаної з інсультом недостатності, наприклад, сенсорно-рухової недостатності. У деяких варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять пацієнту паралельно або послідовно з одним або декількома додатковими лікарськими засобами або видами терапії. Наприклад, амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль можна вводити пацієнту одночасно, до або після введення іншого лікарського засобу, ефективного для пов'язаної з інсультом недостатності. Такий інший лікарський засіб може являти собою, наприклад, інгібітор холінестерази, такий як донепезил, ривастигмін або галантамін, або імуномодулятор, такий як інтерферон. У окремих варіантах здійснення комбінація амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі й одного, двох або більше додаткових лікарських засобів являє собою комбінацію з фіксованою дозою. Наприклад, амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль і один або декілька додаткових лікарських засобів (таких як які-небудь з тих інших лікарських засобів, описаних вище) можна формулювати в одній композиції, такий як драже, таблетка або капсула. В інших варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять пацієнту, що страждав інсультом, паралельно (наприклад, одночасно, до або після) з фізіотерапією, трудовою терапією або мовною терапією і т. д. У деяких варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять пацієнту, що використовує корсет, вертикалізатор або інший ортопедичний пристрій, такий як ходунки, які котяться, або комунікаційний помічник, такий як комп'ютер із приєднаним синтезатором голосу. У окремому варіанті здійснення амінопіридин (або його сіль) і інший лікарський засіб або терапію вводять у те саме відвідування лікаря, або в межах 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 12 годин або у межах 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7 доби одне від одного.

Можна використовувати різні комбінації; наприклад, амінопіридин або його фармацевтично прийнятна сіль являє собою "А", а вторинна терапія (наприклад, інгібітори холінестерази, такі як донепезил, ривастигмін і галантамін, і імуномодулятори, такі як інтерферон, і т. д.) являє собою "В", необмежувальні комбіновані цикли включають:

A/B/A	B/A/B	B/B/A	A/A/B	A/B/B	B/A/A	A/B/B/B	B/A/B/B
B/B/B/A	B/B/A/B	A/A/B/B	A/B/A/B	A/B/B/A	B/B/A/A		
B/A/B/A	B/A/A/B	A/A/A/B	B/A/A/A	A/B/A/A	A/A/B/A		

При введенні композиції за даним винаходом суб'єкту будуть слідувати загальним протоколам для введення, описаним у даному документі, і загальних протоколів для введення конкретної вторинної терапії також будуть дотримуватися, з огляду на токсичність лікування, якщо вона має місце. Очікують, що цикли лікування будуть повторювати в міру необхідності.

5 Також передбачено, що різні види стандартної терапії можна застосовувати в комбінації з описаними видами терапії.

У деяких варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль уводять пацієнту паралельно з трудовою терапією або фізіотерапією. В інших варіантах здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль уводять пацієнту після того, як пацієнта піддавали трудовій терапії або фізіотерапії після інсульту. В іншому варіанті здійснення амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль уводять пацієнту без трудової терапії або фізіотерапії. В одному з варіантів здійснення пацієнт, якого лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, паралельно не одержує трудову терапію або фізіотерапію. У ще одному іншому варіанті здійснення, пацієнта, якого лікують відповідно до способів, описаних в даному документі, не піддавали трудовій терапії або фізіотерапії після інсульту. У деяких варіантах здійснення лікування відповідно до винаходу (або з використанням або без використання трудової терапії або фізіотерапії) є більш ефективним, ніж тільки трудова терапія або фізіотерапія.

5.5 Набори

20 Набори містять зразковий варіант здійснення винаходу. Набір може містити зовнішнє вмістище або контейнер, виконаний з можливістю приймати одне або декілька внутрішніх умістищ/контейнерів, приналежності і/або інструкції. Приналежності відповідно до винаходу можуть включати предмет(и) для того, щоб уводити лікарський засіб, такі як пластир, інгаляційний апарат, кришку контейнера з текучою речовиною, шприц або голку. Композиція, що

25 містить амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль, може міститися усередині вмістища за винаходом. Умістище за винаходом може містити достатню кількість амінопіридину або його фармацевтично прийнятої солі, щоб його можна було використовувати для множини доз, або може мати форму одиничної або однократної дози. У деяких варіантах здійснення набір містить композицію, що містить амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль у

30 формі таблетки, драже, блистерної упаковки або капсули.

Набори за винаходом звичайно містять інструкції для уведення відповідно до даного винаходу. Інструкції можуть містити лікування одного або декількох з: атаксії, загальної недостатності володіння тілом, недостатності координації або рівноваги, недостатності почуття тіла, недостатності витривалості, недостатності функції руки, втрати або недостатності тонкої

35 координації руки, гіперрефлексії, недостатності сили хапання, м'язової слабкості, недостатності м'язового тону, ряду видів рухової недостатності, спастичності, недостатності сили/слабкості, тремору, недостатності функції кінцівки, недостатності функції верхньої кінцівки, недостатності функції нижньої кінцівки, недостатності м'язової сили нижньої кінцівки, недостатності ходьби (наприклад, зниженої швидкості ходьби), дизартрії, недостатності функції щелепи,

40 недостатності жування або недостатності артикуляції щелепи. Який-небудь спосіб уведення, викладений або запропонований у даному документі, може становити деяку частину інструкцій.

В одному з варіантів здійснення інструкції вказують, що амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль варто приймати два рази на добу. В одному з варіантів здійснення інструкції вказують, що амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль варто приймати один раз на добу. В одному з варіантів здійснення інструкції вказують, що композицію, що містить амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль варто приймати один або

45 більше ніж один раз під час гострої фази після інсульту. В одному з варіантів здійснення інструкції вказують, що композицію варто приймати один або більше ніж один раз під час ранньої хронічної фази і/або під час стабільної хронічної фази після інсульту.

Інструкції можна прикріплювати до якого-небудь контейнера/вмістища за винаходом. В одному з варіантів здійснення інструкції вказують, що амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль варто приймати для того, щоб досягати терапевтичного діапазону відповідно до даного винаходу. Інструкції можна прикріплювати до якого-небудь контейнера/вмістища за винаходом або вони можуть являти собою окремий лист усередині контейнера або вмістища за

55 винаходом. Альтернативно, інструкції можна друкувати, вибивати або формувати як компонент умістища за винаходом. Альтернативно, інструкції можна друкувати на матеріалі, який укладений у вмістище або контейнер набору за винаходом. В одному з варіантів здійснення набір має зовнішнє вмістище, таке як коробка, у якому розташований контейнер, такий як пляшка; і інструкції надають на і/або усередині зовнішнього вмістища і/або пляшки. Набір також

60 може містити інструкції з використання компонентів набору, а також використання будь-яких

інших реактивів, не включених у набір; передбачено, що такі реактиви являють собою варіанти здійснення наборів за винаходом. Відповідно до винаходу, набори не обмежені конкретними предметами, ідентифікованими вище, і можуть включати який-небудь реактив, використовуваний безпосередньо або опосередковано з метою лікування.

5 5.6 Додаткові варіанти здійснення:

Варіанти здійснення даного винаходу включають способи ефективного лікування пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності, у пацієнта протягом хронічного або розширеного або пролонгованого або продовженого або тривалого періоду часу; це також позначають як "довгострокове" лікування або "довгостроковий" спосіб лікування; це також позначають як "тривале" лікування або "тривалий" спосіб лікування. Інший варіант здійснення даного винаходу стосується способів підтримки позитивної динаміки пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності в пацієнта, що включають уведення терапевтично ефективної кількості амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) вказаному пацієнту після попереднього досягнення позитивної динаміки пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності у вказаного пацієнта під час суміжного або триваючого або попереднього введення амінопіридину. Які-небудь з таких способів включають уведення терапевтично ефективної кількості амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) вказаному пацієнту протягом розширеного, пролонгованого, продовженого тривалого або хронічного періоду часу (як використовують у даному документі, розширений, пролонгований, продовжений, тривалий і хронічний є синонімами доти, поки контекст зрозуміло не вказує на інше). У деяких варіантах здійснення розширений, пролонгований, продовжений або хронічний або тривалий період становить щонайменше або більше ніж: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 або 22 тижнів; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або 18 місяців; або 1, 2, 3, 4, 5, 6 або більше ніж 5 років. У деяких варіантах здійснення розширений, пролонгований, продовжений, хронічний або тривалий період триває протягом життя пацієнта. Ці способи також можуть включати введення амінопіридину на або до терапевтичного рівня (такого як C_{minss} або середня C_{minss}) або діапазону (такого як діапазон C_{minss} або еталонний діапазон середніх значень C_{minss}) відповідно до даного винаходу.

В одному з варіантів здійснення визначену кількість лікарського засобу дають окремому пацієнту (наприклад, кількість дози), де ця кількість дози відповідає дозі, що при введенні нормативної або еталонної популяції досягає середньої C_{minss} щонайменше або більше ніж: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 нг/мл.

У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість 4-амінопіридину становить 10 міліграмів у композиції з уповільненим вивільненням, яку вводять два рази на добу. Способи введення також можуть включати введення 4-амінопіридину на або до терапевтичного рівня (такого як C_{minss}) або діапазону (такого як діапазон C_{minss}) відповідно до даного винаходу.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується способів підтримки поліпшеної сенсорно-рухової функції, наприклад, загального володіння тілом, координації, рівноваги, почуття тіла, витривалості, функції руки, тонкої координації руки, сили хапання, м'язового тону, ряду рухів, сили, функції кінцівки, функції верхньої кінцівки, функції нижньої кінцівки, м'язової сили нижньої кінцівки, ходьби (наприклад, швидкості ходьби), дизартрії, функції щелепи, жування або артикуляції щелепи в пацієнта із пов'язаною з інсультом недостатністю однієї з цих сенсорно-рухових функцій, що містять уведення терапевтично ефективної кількості амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) вказаному пацієнту протягом тривалого періоду часу. У деяких варіантах здійснення розширений, пролонгований, продовжений, тривалий або хронічний період становить щонайменше або більше ніж: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 або 22 тижнів; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або 18 місяців; або 1, 2, 3, 4, 5, 6 або більше ніж 5 років. У деяких варіантах здійснення розширений, пролонгований, продовжений, хронічний або тривалий період триває протягом життя пацієнта. Ця підтримка може бути відносно узгодженою відносно того, що має місце по суті однакова процентна позитивна динаміка відносно еталонної або нормативної популяції, або цю підтримку можна відносно варіювати в тому відношенні, що мають місце коливання процентної позитивної динаміки відносно еталонної або нормативної популяції; коли підтримка відносно варіює, це може включати періоди, коли розглянутому пацієнту може ставати гірше відносно еталонної або нормативної популяції.

Додаткові варіанти здійснення даного винаходу спрямовані на способи досягнення тривалої або відносно тривалої позитивної динаміки якої-небудь однієї або декількох ознак або симптомів інсульту, таких як будь-який один або декілька видів сенсорно-рухової недостатності, які викликаються інсультом або пов'язаних з ним, що включають продовження введення терапевтично ефективної кількості амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) вказаному

пацієнту протягом тривалого періоду часу. Відносно контрольної або стандартної кількості або значення зрозуміло, що іноді має місце прогресуюче погіршення сенсорно-рухової функції в пацієнта після інсульту і що збільшення або відносне збільшення можна належним чином розглядати відносно погіршення функції, що супроводжує властивий прогрес пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової патології. У деяких варіантах здійснення тривала позитивна динаміка присутня протягом розширеного періоду, наприклад, протягом щонайменше або більше ніж: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 або 22 тижнів; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або 18 місяців; або 1, 2, 3, 4, 5, 6 або більше ніж 5 років. У деяких варіантах здійснення розширений період триває протягом життя пацієнта. У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість 4-амінопіридину становить 10 міліграмів у композиції з уповільненим вивільненням. У деяких варіантах здійснення композицію з уповільненим вивільненням можна вводити два рази на добу. У деяких варіантах здійснення композицію з уповільненим вивільненням можна вводити один раз на добу. Ці способи також можуть включати введення амінопіридину на або до терапевтичного рівня (такого як C_{minss}) або діапазону (такого як діапазон C_{minss}) відповідно до даного винаходу. Ця тривала позитивна динаміка може мати відносний ріст відносно того, що має місце триваючий ріст процентної частки позитивної динаміки відносно еталонної або нормативної популяції, або ця позитивна динаміка може відносно варіювати відносно того, що має місце така коливна процентна позитивна динаміка відносно еталонної або нормативної популяції, що має місце тенденція до поліпшення в порівнянні з еталонною групою; коли позитивна динаміка відносно варіює, це може включати періоди, коли розглянутому пацієнту може ставати гірше відносно еталонної або нормативної популяції.

У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) являє собою стабільну або постійну або узгоджену або незмінну або неколивну або незмінну схему дозування, що містить терапевтично ефективну кількість амінопіридину, який вводять по рівномірному патерну (наприклад, міліграмова кількість або конкретна міліграмова кількість у конкретні момент часу протягом доби, наприклад, може мати місце більш висока доза вранці і більш низька доза ввечері або навпаки) і в рівномірному режимі (наприклад, два рази на добу), де зміни кількості дози або режиму не відбуваються під час стабільної або постійної або узгодженої або незмінної або неколивної схеми дозування. Як використовують у даному документі, терміни "стабільний" або "постійний" або "узгоджений" або "незмінний" або "неколивний" або "незмінений" є синонімами доти, поки контекст явно не вказує на інше. Варто розуміти, що, наприклад, випадкове недотримання або відхилення пацієнтом від в інших відношеннях стабільного, постійного, узгодженого, незмінного, неколивного або незміненого ходу лікування входить у визначення такого лікування. У деяких варіантах здійснення титрування (або збільшення або зменшення) дози (наприклад, міліграмової кількості) амінопіридину не відбувається під час усієї стабільної схеми дозування.

Варіанти здійснення даного винаходу також спрямовані на способи лікування або поліпшення пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності в пацієнта, що включають введення кількості або діапазону 4-амінопіридину вказаному пацієнту так, що одержують мінімальну концентрацію в стаціонарному стані (C_{minss}) у діапазоні щонайменше від 5 нг/мл до 20 нг/мл, від 10 нг/мл до 20 нг/мл або від 12 нг/мл до 20 нг/мл або C_{minss} у діапазоні 20 нг/мл. Варіанти здійснення даного винаходу також спрямовані на способи лікування або поліпшення пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності в пацієнта, що включають введення кількості або діапазону 4-амінопіридину вказаному пацієнту так, що одержують середню мінімальну концентрацію в стаціонарному стані (середню C_{minss}) у діапазоні щонайменше від 7 нг/мл до 20 нг/мл або від 12 нг/мл до 20 нг/мл або одержують середню C_{minss} у діапазоні 20 нг/мл. У деяких варіантах здійснення C_{minss} у діапазоні 20 нг/мл досягає C_{minss} приблизно 20 нг/мл. В інших варіантах здійснення одержують C_{minss} приблизно 20 нг/мл; у деяких варіантах здійснення C_{minss} у діапазоні 20 нг/мл включає значення нижньої межі від 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 нг/мл, і значення верхньої межі 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 або 27 нг/мл. У деяких варіантах здійснення одержують C_{minss} у діапазоні щонайменше від 12 нг/мл до 15 нг/мл. У деяких варіантах здійснення одержують C_{minss} у діапазоні щонайменше від 13 нг/мл до 15 нг/мл. У деяких варіантах здійснення одержують C_{minss} у діапазоні щонайменше від 15 нг/мл до 25 нг/мл. У деяких варіантах здійснення одержують C_{minss} щонайменше або більше ніж 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 або 25 нг/мл. В інших варіантах здійснення одержують середню C_{minss} приблизно 20 нг/мл; у деяких варіантах здійснення середня C_{minss} у діапазоні 20 нг/мл містить середнє значення нижньої межі від 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 нг/мл, і середнє значення верхньої межі 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 або 27 нг/мл. У деяких варіантах здійснення одержують середню C_{minss} у діапазоні щонайменше від 12 нг/мл до 15 нг/мл. У

деяких варіантах здійснення одержують середню $C_{\min ss}$ у діапазоні щонайменше від 13 нг/мл до 15 нг/мл. У деяких варіантах здійснення одержують середню $C_{\min ss}$ у діапазоні щонайменше від 15 нг/мл до 25 нг/мл. У деяких варіантах здійснення одержують середню $C_{\min ss}$ щонайменше або більше ніж 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 або 25 нг/мл.

5 Альтернативно спосіб відповідно до винаходу (наприклад, для лікування пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності або спосіб поліпшення симптому пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності в пацієнта або спосіб одержання терапевтично ефективного рівня амінопіридину в пацієнта з пов'язаною з інсультом сенсорно-руховою недостатністю) включає введення амінопіридину (наприклад, 4-амінопіридину) вказаному пацієнту так, що одержують $C_{\min ss}$ у діапазоні 5-12 нг/мл; одержують $C_{\min ss}$ у діапазоні 10-20 нг/мл; одержують $C_{\min ss}$ у діапазоні 15-25 нг/мл; одержують $C_{\min ss}$ у діапазоні 15-30 нг/мл; одержують $C_{\min ss}$ у діапазоні 17-23 нг/мл; одержують $C_{\min ss}$ у діапазоні 18-22 нг/мл; або одержують $C_{\min ss}$, що знаходиться в діапазоні 19-21 нг/мл. У окремих варіантах здійснення $C_{\min ss}$ знаходиться в діапазоні, де нижнє значення вибирають із групи з 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 нг/мл і верхнє значення вибирають із групи з 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 або 27 нг/мл, і зрозуміло, що це вказує на те, що передбачено яку-небудь конкретну комбінацію, наприклад, без обмеження, діапазон: 16-23 нг/мл, 12-24 нг/мл, 13-27 нг/мл і т. д.

У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективну кількість амінопіридину (наприклад, 4-АР) уводять для того, щоб досягати $C_{\min ss}$ або середню $C_{\min ss}$ (або її відповідний діапазон) для розширеного періоду, що становить щонайменше або більше ніж: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 або 22 тижнів; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або 18 місяців; або 1, 2, 3, 4, 5, 6 або більше ніж 5 років. У деяких варіантах здійснення розширений період триває протягом життя пацієнта.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою спосіб лікування пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності або її симптомів, що включають уведення терапевтично ефективної кількості 4-амінопіридину вказаному пацієнту так, що одержують середню концентрацію в плазмі приблизно від 13 нг/мл приблизно до 15 нг/мл, і середня максимальна концентрація в плазмі становить не більше ніж приблизно 15 нг/мл.

У деяких варіантах здійснення в даному документі описаний спосіб лікування пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності або її симптомів, що включає введення терапевтично ефективної кількості 4-амінопіридину вказаному пацієнту так, що одержують середню концентрацію в плазмі в стаціонарному стані (C_{avss}) приблизно від 15 нг/мл приблизно до 27 нг/мл. У деяких варіантах здійснення в даному документі описаний спосіб лікування пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності або її симптомів, що включає введення терапевтично ефективної кількості 4-амінопіридину вказаному пацієнту так, що одержують середню концентрацію в плазмі в стаціонарному стані (C_{avss}) приблизно від 20 нг/мл приблизно до 40 нг/мл. В одному з варіантів здійснення в даному документі описаний спосіб лікування пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності або її симптомів, що містить уведення терапевтично ефективної кількості 4-амінопіридину вказаному пацієнту так, що одержують середню концентрацію в плазмі в стаціонарному стані (C_{avss}) приблизно від 10 нг/мл приблизно до 20 нг/мл. В іншому варіанті здійснення в даному документі описаний спосіб лікування пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності або її симптомів, що включає введення терапевтично ефективної кількості 4-амінопіридину вказаному пацієнту так, що одержують середню концентрацію в плазмі в стаціонарному стані (C_{avss}) приблизно від 5 нг/мл приблизно до 15 нг/мл.

У деяких варіантах здійснення способів за винаходом, відповідно до способів, описаних в даному документі, ідентифікують і лікують пацієнтів, що мають або передбачають наявність пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності і які не мають або не передбачають наявності розсіяного склерозу.

50 У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності може становити приблизно щонайменше (або більше ніж) 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше (або більше ніж) 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 або 30%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше 20%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше 25%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше (або більше ніж) 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 або 40%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше 40%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити 60 приблизно щонайменше 45%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може

становити приблизно щонайменше (або більше ніж) 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 або 50%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше 50%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше або більше ніж 55%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше або більше ніж 60%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше або більше ніж 65%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше або більше ніж 70%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше або більше ніж 75%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше або більше ніж 80%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше або більше ніж 85%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше або більше ніж 90%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше або більше ніж 95%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити приблизно щонайменше 100%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити більше ніж приблизно 100%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити більше ніж приблизно 150%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити більше ніж приблизно 200%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити більше ніж приблизно 250%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити більше ніж приблизно 300%. У деяких варіантах здійснення позитивна динаміка може становити: 4-100%, 4-20%, 5-20%, 6-20%, 7-20%, 8-20%, 9-20%, 10-20%, 10-30%, 10-60%, 20-30%, 20-40%, 20-50%, 20-60%, 20-100%, 30-100%, 50-100%, 30-150%, 50-150%, 100-150%, 100-200%, 50-250%, 100-250% або 100-300%. Таку процентну зміну кількісного визначення переважно застосовують до тестів сенсорно-рухової функції, які забезпечують вимірювання результатів на безперервних лінійних шкалах, таких як T25FW, і т. д.

Варіанти здійснення даного винаходу також спрямовані на способи монотонного поліпшення пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності в пацієнта, що включають уведення терапевтично ефективної кількості амінопіридину (наприклад, 4-AP) вказаному пацієнту протягом тривалого періоду часу. У деяких варіантах здійснення розширений період становить щонайменше 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 або 22 тижнів; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або 18 місяців; або 1, 2, 3, 4, 5, 6 або більше ніж 5 років. У деяких варіантах здійснення розширений період триває протягом життя пацієнта. Як використовують у даному документі, монотонне збільшення параметрів являє собою узгоджене збільшення без якого-небудь зниження відносно базового рівня (тобто, до лікування амінопіридином).

Різні параметри, відомі як якість життя або активність повсякденного життя, відомі в даній галузі. Ці параметри можна вимірювати для того, щоб оцінювати позитивну динаміку стану (наприклад, сенсорно-рухової функції) у пацієнта, який страждав на інсульт після періоду лікування відповідно до винаходу. Це включає, наприклад, вплив недостатності на повсякденне життя:

- Переміщення між кімнатами у своєму будинку,
- Відвідування ванни,
- Душ,
- Догляд за дітьми,
- Безпечне перетинання вулиці,
- Збереження трудової зайнятості,
- Покупка продуктів харчування,
- Приготування їжі,
- Піднімання по сходах,
- Вправи,
- Участь у суспільному житті.

У деяких варіантах здійснення способи відповідно до винаходу дозволяють суб'єкту досягти будь-чого з перерахованого вище, де раніше він не міг досягти такої активності. У окремих варіантах здійснення, способи відповідно до винаходу дозволяють суб'єкту досягти будь-чого з перерахованого вище на більш високому рівні, де раніше він був обмежений своєю здатністю досягати такої активності.

У деяких варіантах здійснення способи відповідно до винаходу уможливають підтримка позитивної динаміки симптому, параметра, характеристики, значення, показника або маніфестації пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності, де такої на симптом, параметр, характеристику, значення, параметр або маніфестацію попередньо ефективно впливали амінопіридином за допомогою введення терапевтично ефективної кількості

амінопіридину вказаному пацієнту (після попереднього досягнення позитивної динаміки такого симптому, параметра, характеристики, значення, показника або маніфестації). Попередній період ефективності може становити 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або 18 тижнів; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 або 13 місяців; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або більше ніж 10 років.

5 6. ПРИКЛАДИ

6.1 Приклад 1: Модель інсульту на гризунах

Самців щурів (приблизно 300-400 г, Sprague-Dawley) піддавали хірургічному втручанню, щоб викликати ішемічне ушкодження головного мозку. Тваринам дозували перорально 4-AP (0,1, 0,3 і 1 мг/кг) у вигляді однієї дози або у вигляді щоденної дози протягом 2 тижнів, починаючи на 1 добу, 10 добу і 4 тижнів після ішемічного інсульту. Неврологічне поведінку оцінюють за допомогою здійснення тестів на розміщення передньої кінцівки, розміщення задньої кінцівки, хитання тулуба, тесту в циліндрі і коробки активності на 4 год. [дорівнює 1 год. після C_{max} (~3 год.)] після дозування (для однократного лікування) або останнього дозування (для багаторазового лікування). Неврологічні функції також оцінюють після періоду відміни лікарського засобу. Крім того, невеликі зразки крові (100 мкл) брали з латеральної хвостової вени в декілька моментів часу після дози наповнювача або 4-AP, щоб установлювати концентрації 4-AP у плазмі з використанням способу ВЕРХ MS/MS. Це узяття зразків крові робить можливим визначення впливу в плазмі біля моменту часу, коли у тварин оцінюють позитивну неврологічну динаміку.

Наприкінці експерименту тваринам роблять глибоку анестезію пентобарбіталом і здійснюють транскардіальну перфузію з використанням PBS і параформальдегіду для вимірювання обсягу інфаркту головного мозку, а ступінь ушкодження нейронів оцінюють за допомогою фарбування гематоксином і еозином і фарбування швидким блакитним Luxol, відповідно.

25 У таблиці 1 представлені дані по групах лікування і кінцевих точках.

Таблиця 1

Дані по групах лікування і кінцевих точках

Частота дозування	Початок дозування	Рівень дози (мкг/кг)	Неврологічна оцінка	Вимірювання інфаркту	Гістологічна оцінка
Однократно	1 доба, 10 доби, 4 тижні	0, 0,1, 0,3 і 1,0	Тести на розміщення передньої кінцівки, розміщення задньої кінцівки, хитання тулуба, циліндр, коробка активності	Фарбування гематоксином і еозином	Мієлінізація за допомогою фарбування швидким блакитним Luxol, виживання аксонів
Багаторазово (14 послідовних діб)	1 доба, 10 доба і 4 тижні	0, 0,1, 0,3 і 1,0	Тести на розміщення передньої кінцівки, розміщення задньої кінцівки, хитання тулуба, циліндр, коробка активності	Фарбування гематоксином і еозином	Мієлінізація за допомогою фарбування швидким блакитним Luxol, виживання аксонів

Після завершення дослідження, неврологічну функцію після інфаркту головного мозку аналізують на предмет позитивної динаміки неврологічної функції, відносного зменшення інфаркту, відносної мієлінізації і/або виживаності аксонів (як описано в таблиці 1).

30 6.2 Приклад 2: ефекти перорального введення 4-AP: відновлення функції після закупорювання СМА (ЗСМА) у щурів. Сліпе подвійне перехресне дослідження з наповнювачем як контролем

4-AP оцінювали по його здатності сприяти позитивній динаміці сенсорно-рухової функції після ішемічного інсульту в щурів зі стабільною руховою недостатністю в моменти часу, віддалені від їхніх ішемічних подій. Тваринна модель імітує умови при ішемічному інсульті людини і її одержують за допомогою закупорювання серединної мозкової артерії (ЗСМА), результатом чого є широкий інфаркт у корі і смугастому тілі головного мозку, включаючи кортикоспінальний тракт (біла речовина).

Зокрема, модель ЗСМА на щурах Sprague Dawley, яких використовували в експериментах, представлених нижче, імітує умови при ішемічному інсульті людини. У цій моделі осередкові інфаркти головного мозку створювали за допомогою перманентного закупорювання проксимальних правих серединних мозкових артерій (СМА) з використанням модифікації способу по Tamura et al. (No To Shinkei 1986; 38:747-51). У короткому викладі, скроневи́й м'яз розділяли надвоє і загинали через розріз, виконаний посередині між оком і слуховим каналом. Проксимальну СМА оголювали за допомогою підскроневої краніектомії без видалення виличної дуги і без розсічення лицьового нерва. Потім артерію закупорювали за допомогою мікробіоплярної коагуляції від небагато проксимальніше відносно нюхового тракту до внутрішньої мозкової вени і розсікали.

Модель ЗСМА, описана в цьому прикладі, веде до патерну відновлення, що багато в чому повторює типовий патерн неврологічного відновлення людини після інсульту. Після ЗСМА відбувається негайна і повна втрата сенсорно-рухової функції на добу 1 після хірургічного втручання, як вимірюють з використанням спеціальних тактильних, пропріоцептивних і сенсорних тестів (розміщення передньої кінцівки і задньої кінцівки і симетрія хитання тулуба). За цим йде відносно швидкий період часткового відновлення протягом декількох перших тижнів. В описаній моделі ЗСМА відновлення починає виходити на плато через 4 тижні після ЗСМА, і в цей час усе ще має місце вимірна недостатність сенсорно-рухової функції. Схожий, але більш повільний патерн відновлення виникає в людини протягом декількох перших місяців після інсульту (див. Cramer, Ann Neurol 2008; 63:272-87).

Схема експерименту

У цьому експерименті щурів Sprague Dawley анестезували, піддавали хірургічному втручання, що вело до закупорювання серединної мозкової артерії (ЗСМА), лікували з використанням або без використання 4-амінопіридину і здійснювали поведінкову оцінку, як описано нижче. Лікування ініціювали на 4 тижні після інсульту.

Тварини: використовували 45 самців щурів Sprague Dawley, 300-400 г (одержували з Charles River Laboratories, що прибували за 7-10 днів до хірургічного втручання, 250-275 г). Тварин випадковим чином відносили до груп лікування.

Номенклатура: номенклатура для доби дослідження являє собою наступне: доба 0 являють собою добу ЗСМА, а наступну добу нумерують послідовно (доба 1, доба 2, доба 3 і т. д.); доба -1 представляють добу перед ЗСМА.

Подробиці про угруповання: кількість часу, необхідна для деяких процедур у цьому дослідженні, змусила розбити 3 групи лікування (як перераховано нижче), на 8 робочих груп (як записано в режимі, див. нижче). Шість тварин піддавали викликаючому інсульт хірургічному втручання на добу. Якщо тварина гинула під час 8-добового хірургічного періоду дослідження, її заміняли на запасну. Якщо ні, тварину не заміняли. Більшість смертей тварин (загалом <5%) наставала відразу після втручання або протягом 7-добового періоду.

Анестезія: 1-3% ізофлуран у $N_2O:O_2$ (2:1). Анестезію викликали в анестезійній камері з використанням 2-3% ізофлурану в $N_2O:O_2$ (2:1) і підтримували з використанням 1-1,5% ізофлурану через лицьову маску. Адекватну глибину анестезії оцінювали по відсутності відсмоктування задньої кінцівки при щипанні і втраті мигального рефлексу. Після анестезії тварини одержували цефазолін натрію (40 мг/кг, інтраперитонеально) і бупренорфін (0,1 мг/кг, підшкірно). Цефазолін використовували як профілактичний антибіотик для цієї процедури (оскільки це гарантує несуттєвий рівень інфекції). На очі наносили ветеринарну офтальмологічну мазь Lacrilube.

Хірургічна процедура: невеликий осередковий інсульт (інфаркт) створювали на правій стороні поверхні головного мозку (кори головного мозку) за допомогою закупорювання серединної мозкової артерії (ЗСМА). Праву сторону голови голили електричною машинкою для стрижки (шматок приблизно 3×5 см між оком і вухом). Область ретельно очищали септисолом. Використовуючи асептичний спосіб, розріз виконували посередині між оком і слуховим каналом. Скроневи́й м'яз виділяли, розсікали і відгинали. З кістки видаляли невелике віконце за допомогою дреля і гострозубців (підскронева краніектомія) для того, щоб оголити серединні мозкові артерії (СМА). Піклувалися про те, щоб не видалити виличну дугу або не розсікти лицьовий нерв, що послаблювало б здатність тварини жувати після хірургічного втручання. Використовуючи препарувальний мікроскоп, тверду мозкову оболонку розсікали і здійснювали електрокоагуляцію СМА від небагато проксимальніше відносно нюхового тракту до внутрішньої мозкової вени (приділяючи увагу тому, щоб не зруйнувати цю вену), використовуючи мікробіополярну електрокаусту. Потім СМА розсікали. Потім скроневи́й м'яз репозиціювали і розріз закривали підшкірно з використанням швів. Шкірний розріз закривали хірургічними скобами (було потрібно 2-3). Протягом всієї процедури температуру тіла підтримували рівною

37,0±1 °C, використовуючи саморегулюючу подушку, що нагрівається, з'єднану з ректальним термометром.

Післяопераційний моніторинг: після хірургічного втручання тварини залишалися на подушці, що нагрівається, доти, поки вони не приходили в себе після анестезії. Потім їх повертали в чисті домашні клітки. Їх спостерігали часто на добу викликаючого ЗСМА хірургічного втручання (доба 0) і щонайменше один раз на добу після цього.

Часова діаграма утримування, хірургічного втручання й ін'єкцій: тварин утримували по 2-3 у кожній клітці до і після хірургічного втручання, якщо не було проявів сильної агресії або загибелі мешканця(ів) клітки. За тваринами доглядали протягом 7 діб до хірургічного втручання. Цефазолін натрію інтраперитонеально (40 мг/кг) вводили прямо перед хірургічним утручанням. Бупренорфін підшкірно (0,1 мг/кг) вводили прямо перед хірургічним утручанням.

Дозування і лікування: щурів лікували відповідно до режиму дозування, представленому у таблицях 2A, 2B, 3 і на фіг. 2, причому кожна фаза являла собою двотижневий період часу. Розчин 4-AP використовували в цьому експерименті. Дозування починали на 4 тижні після ішемічної події. 4-амінопіридин розчиняли у воді для ін'єкцій (WFI, Cellgro) і здійснювали стерильне фільтрування. Кінцеві концентрації 0,315 мг/мл або 1,0 мг/мл 4-амінопіридину доставляли по 2 мл/кг за допомогою шлункової зондової годівлі, що вело до кінцевих доз 0,63 мг/кг і 2 мг/кг, відповідно. Лікування наповнювачем як контролем доставляли в WFI по 2 мл/кг за допомогою шлункової зондової годівлі. Це дослідження розділяли на три фази лікування (1-3), причому кожна рандомізована когорта тварин одержувала відмінний рівень дози під час кожної з фаз лікування. Починаючи з доби 30 після ЗСМА (доба 30, початок фази 1), тварини одержували дозування зондовою годівлею розчинами (2 мл/кг) приблизно через 12 годин, всього п'ять доз. Той же режим повторювали з використанням іншого лікування на добу 44 і добу 58 для фази 2 і 3 дослідження, відповідно. Тварин не лікували під час 10 доби між фазами (період виведення).

Таблиця 2A

Ідентифікація лікування	Лікування (دوزи TBD)
V	Носій (вода)
L	Низький 4-AP (0,63 мг/кг, два рази на добу, перорально)
H	Високий 4-AP (2,0 мг/кг, два рази на добу, перорально)

Таблиця 2B

Група (n=15)	Фаза 1 лікування	Фаза 2 лікування	Фаза 3 лікування
1	H	L	V
2	L	V	H
3	V	H	L

Групи лікування: дозування починали через 4 тижні після викликаючого ЗСМА хірургічного втручання. Під час цих 4 тижнів здійснювали щотижневу поведінкову оцінку, як визначено нижче. Оцінювали два рівні дози 4-AP плюс наповнювач як контроль, причому лікування починали на 4 тижні після ішемічної події. Усі дозування здійснювали через шлункову зондову годівлю, об'єм не перевищував 2 мл/кг. Тваринам давали першу дозу і здійснювали поведінкову оцінку, починаючи з 60 хвилин після дозування. Потім тварини одержували другу дозу в цю добу в придатний момент часу і два рази на добу (переважно кожні 12 годин) після цього протягом ще 2 діб (всього 3 доби дозування, 5 сумарних доз). Через одну годину після 5 дози тварин піддавали поведінковій оцінці, як визначено нижче. Після кінцевої поведінкової оцінки лікарський засіб відміняли на 10 або 11 добу, повторно оцінювали поведінку і потім тварин піддавали перехресному лікуванню (фаза 2 у таблиці 2B), як описано в таблицях 2A, 2B і 3, за чим йшли такі ж поведінкові тестування і схема дозування. Цей перехрест також повторювали ще один раз (фаза 3 таблиці 2B) (див. фіг. 2).

Подробиці про поведінкові тести: поведінкову оцінку виконували за допомогою оцінювачів, не обізнаних про призначене лікування. Сліпу оцінку сенсорно-рухової функції здійснювали прямо перед викликаючим ЗСМА хірургічним утручанням, через 24 години після викликаючого

ЗСМА хірургічного втручання і щотижня після цього до першої фази дозування з використанням поведінкових тестів на розміщення кінцівки і хитання тулуба. Як описано вище, поведінкову оцінку точно синхронізували з часом дозування. Тварин тестували через одну годину після першої і п'ятої доз у кожній фазі (тобто, доба 30 і 32 першої фази, доба 44 і 46 другої фази; і доба 58 і 60 третьої фази); тварин також тестували під час періоду виведення на добу 42 і 56. Тваринам давали першу дозу, здійснювали поведінкову оцінку, починаючи її 60 хвилинами пізніше, і брали кров через 90 хвилин після дозування. Потім тварини одержували другу дозу в цю добу в придатний час і два рази на добу (переважно кожні 12 годин) після цього протягом ще 2 доби (всього 3 доби дозування, 5 сумарних доз). Через одну годину після п'ятої дози тварин піддавали поведінковому тестуванню. Після кінцевої поведінкової оцінки лікарський засіб відміняли на 10 або 11 добу, поведінку повторно оцінювали і потім тварин повторно піддавали перехресному лікуванню, як описано в таблицях 2A, 2B, 3 і на фіг. 2, за чим йшли такі ж поведінкове тестування і схема дозування.

Розміщення кінцівки: оцінювали на добу -1 (до операції), добу 1, добу 7, добу 14, добу 21, добу 28, добу 30, добу 32, добу 42, добу 44, добу 46, добу 56, добу 58, добу 60. Тести на розміщення кінцівки розділяли на тести передньої кінцівки і задньої кінцівки. Для тесту на розміщення передньої кінцівки, дослідник тримав щура близько до кришки столу й оцінював здатність щура вміщувати передню кінцівку на кришку столу у відповідь на стимуляцію волоском, візуальну, тактильну або пропріоцептивну стимуляцію. Аналогічним чином, для тесту на розміщення задньої кінцівки дослідник оцінював здатність щура вміщувати задню кінцівку на кришку столу у відповідь на тактильну і пропріоцептивну стимуляцію. Разом ці тести відбивають функцію і відновлення сенсорно-рухової системи (De Ryck et al, Brain Res 1992; 573:44-60). Окремі елементарні оцінки одержували для кожного режиму сенсорної стимуляції і підраховували для того, щоб одержати загальну оцінку (для тесту на розміщення передньої кінцівки: 0 = нормальне, 12 = максимально ослаблене; для тесту на розміщення задньої кінцівки: 0 = нормальне; 6 = максимально ослаблене). Оцінки давали зі збільшенням у півпункта (див. нижче). Типово, має місце повільне і стійке відновлення поведінки розміщення кінцівки під час першого місяця після інсульту.

Тест на розміщення передньої кінцівки (0-12):

волоскове розміщення (0-2);
візуальне розміщення (перед (0-2), збоку (0-2));
тактильне розміщення (дорсально (0-2), латерально (0-2));
пропріоцептивне розміщення (0-2).

Тест на розміщення задньої кінцівки (0-6):

тактильне розміщення (дорсально (0-2), латерально (0-2));
пропріоцептивне розміщення (0-2).

Для кожного підтесту тварин оцінювали в такий спосіб:

0,0 = нехайна реакція,
0,5 = реакція в межах 2 секунд,
1,0 = реакція 2-3 секунди,
1,5 = реакція >3 секунд,
2,0 = немає реакції

Хитання тулуба: оцінювали на добу -1 (до операції), добу 1, добу 7, добу 14, добу 21, добу 28, добу 30, добу 32, добу 42, добу 44, добу 46, добу 56, добу 58, добу 60. Хитання тулуба оцінювали за допомогою підрахунку рухів головою в одну або іншу сторону при підвішуванні за хвіст. Для цього тесту щура тримали за хвіст приблизно на один (1) дюйм від основи. Потім його піднімали на дюйм над поверхнею столу. Щура тримали по вертикальній осі, яка визначена як не більше ніж 10° у ліву або в праву сторону. Хитання реєстрували щораз, коли щур рухав своєю головою за межі вертикальної осі в будь-яку сторону. Перед спробою іншого хитання, щур повинен був повернутися у вертикальне положення для наступного хитання, що підлягає підрахунку. Підраховували всього тридцять (30) хитань. Тест відбиває симетрію функції смугастого тіла (Borlongan et al., J. Neurosci 1995; 15:5372-8), і нормальний щур типово мав однакове число хитань у кожну сторону. Після осередкової ішемії щур прагне хитатися в контралатеральну сторону (у цьому випадку, ліву сторону). Оцінки хитання тулуба виражали у вигляді процентної частки правобічних відносно всіх хитань. Має місце мимовільне часткове відновлення оцінок хитання тулуба (до 50%) під час першого місяця після інсульту. Тест на хитання тулуба здійснювали одночасно з тестом на розміщення кінцівки.

Тест у циліндрі: оцінку здійснювали на добу -1 (до операції), добу 7, добу 21, добу 30, добу 32, добу 44, добу 46, добу 58, добу 60. У цьому тесті оцінювали асиметрію використання кінцівок. Щурів вміщували в прозорий циліндр (20 см у діаметрі і 30 см у висоту) на 3-6 хвилин.

Дзеркало вміщували перед циліндром для того, щоб визначати рухи передніх кінцівок, коли тварина відверталася від камери. Ступінь асиметрії використання передньої кінцівки, що виявляли тварини, визначали за допомогою підрахунку кількості разів, коли ліва або права передні кінцівки контактують зі стінкою під час повного підйому на задні кінцівки. Одночасне використання лівої і правої передніх кінцівок при контакті зі стінкою під час повного підйому на задні кінцівки також оцінювали. Під час дослідження підрахунок проводили для загального числа в 20 розміщень передньої кінцівки. Дані виражали в перерахуванні на відсоток використання неослабленої і ослабленої або передньої кінцівки відносно загального числа спостережень використання кінцівки для рухів стінки.

Узяття зразків крові: після завершення оцінки поведінки на лікарському засобі (доба 30, 32, 44, 46, 58 і 60), зразок крові приблизно 300 мікролітрів брали точно через 90 хв. після дозування для того, щоб оцінювати рівні 4-AP у плазмі в цей момент часу. Брали кров з підшкірної вени кожної тварини. Кров брали в пробірки K3 EDTA і центрифугували на 10000 об./хв. протягом 10 хвилин при 4 °C. Плазму одержували, заморожували і зберігали приблизно при -80 °C. У зразках аналізували рівні 4-AP. Концентрацію 4-AP визначали з використанням валідованої рідинної хроматографії і способу тандемного мас-спектрометричного виявлення в режимі позитивного електророзпилення.

Евтаназія й обробка після смерті: аналіз обсягу інфаркту. Після останньої поведінкової оцінки щурів глибоко анестезували кетаміном/ксилазином (100 мг/кг кетаміну, 10 мг/кг ксилазину, інтраперитонеально) і перфузували транскардіально нормальним фізіологічним розчином (з гепарином 2 Од/мл), за чим йшов 4% параформальдегід або формалін на добу 63. Головний мозок витягали й обробляли для гістологічної оцінки. Підбір з 10 головних мізків на групу обробляли для вимірювання обсягу інфаркту (фарбування гематоксиліном і еозином).

Вимірювання інфаркту: головний мозок заливали в парафін і робили фронтальні зрізи 5 мкм товщиною з використанням мікротома. Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, використовуючи стандартні способи. Сім фронтальних зрізів (+4,7, +2,7, +0,7, -1,3, -3,3, -5,3 і -7,3, у порівнянні з брегмою, відповідно) з кожного головного мозку фотографували на цифрову камеру, і область інфаркту на кожному зрізі визначали за допомогою NIH зображення (зображення J) з використанням "непрямого способу" (площа інтактної контралатеральної [лівої] півкулі - площа інтактних областей іпсилатеральної [правої] півкулі) для того, щоб здійснювати корекцію набряку головного мозку. Потім області інфаркту підсумовували по зрізах і множили на товщину зрізу (відстань між зрізами), щоб одержати повний обсяг інфаркту, що виражали у вигляді процентної частки інтактного контралатерального напівсферичного обсягу.

Відповідність нормативним документам: це дослідження проводили в середовищі, що не відповідає GLP, в акредитованому AAALAC установі й відповідно до стандартних належних наукових принципів і практики.

Забезпечення якості (QA): У ході прогресу дослідження, зібрані дані верифікував другий вчений у лабораторії, що не брав участі у зборі цього набору даних. Цю верифікацію документували у вихідних даних і зберігали з пакетом даних для цього дослідження. По завершенні дослідження, весь пакет даних (усі вихідні дані, вимірювання, зошити й обчислення) верифікували і перевіряли на відповідність кінцевому звіту.

Статистичні способи

Статистичні способи: зміну значень поведінки відносно базового рівня обчислювали для кожної групи лікування в кожній фазі. Базовий рівень визначають як поведінкове значення, що вимірюють, поки тварини не одержують лікування перед початком фаз* дозування (доба 28, 42 і 56 для фази 1, 2 і 3, відповідно). Дані середніх поведінкових параметрів для кожної цілої фази дозування піддавали дисперсійному аналізу (ANOVA). Дані також піддавали аналізу змішаної моделі, що досліджує дозу, послідовність, ефект перенесення і фазу експерименту згідно з коваріаціями з використанням попарного порівняння SAS між кожною парою лікувань з використанням різниці найменших квадратів зі способу середніх. Значення з $p < 0,005$ вважали статистично значущими.

У кожній фазі базовий рівень визначали як вимірювання у першу добу цієї фази, що відповідають добі 28, добі 42 і добі 56. Зміну відносно базового рівня брали як різницю з вимірюваннями на іншу добу відносно базового рівня. Середню зміну відносно базового рівня для кожного суб'єкта обчислювали за допомогою підсумовування двох змін відносно значень базового рівня в кожній фазі (наприклад, доба 30 і доба 32 у фазі 1) і ділення на два.

Описову статистику (середнє і стандартне відхилення) представляли в таблицях Excel для різних поведінкових кінцевих точок. Зміну відносно базового рівня обчислювали в різні фази для кожної групи лікування ($N=15$), незалежно від того, на яку добу у фазі виконували вимірювання. У межах фази однофакторний дисперсійний аналіз з лікуванням як єдиної коваріати

використовували для того, щоб порівнювати середні при різних лікуваннях. Нульова гіпотеза полягала в тому, що всі середні були однакові при різних лікуваннях. При p -значенні $<0,01$ (для хитання тулуба) і $<0,0001$ (для задньої і передньої кінцівки) переконливо демонстрували статистичну значущість. Нульові гіпотези відхидали при 99% рівні значущості і, таким чином, робили висновок, що три рівні доз показують значно відмінні ефекти лікування, які чиняться на досліджувані м'язові функції.

Два набори змішаних моделей використовували для того, щоб додатково досліджувати інші ефекти, які чиняться на результат. У першому наборі змішаних моделей змінна результату являла собою середню зміну відносно двох постбазових вимірювань у межах визначеної фази. Фіксовані ефекти включали коваріати: "доза", "послідовність", "перенесення" і "фаза", "доза" стосувалася трьох лікувань, "послідовність" стосувалася послідовності лікування, присвоєній кожній групі (тобто, "високий-низький-наповнювач"), "перенесення" являло собою ефект перенесення, що визначали як дозу з попередньої фази, у якій ефект перенесення для фази 1 задавали рівним 0. Мав місце тільки один випадковий ефект, ідентифікатор, що являв собою ідентифікатор суб'єкта, вставлений у послідовність. В другому наборі змішаних моделей змінна результату являла собою безпосередню зміну (без одержання середнього двох постбазових вимірювань) відносно базового рівня в межах визначеної фази. Доба, коли зафіксований ефект додавали в модель для того, щоб фіксовані ефекти включали коваріати: "доза", "послідовність", "перенесення", "фаза" і "доба", "доба" представляли добу, коли виконували вимірювання, і вони знаходилися усередині фази. Інші фіксовані ефекти аналогічні тим, що в попередній змішаній моделі, мав місце тільки один випадковий ефект, ідентифікатор, що являв собою ідентифікатор суб'єкта, включеного в послідовність. В обох змішаних моделях мають місце дві частини вихідних даних із представленого SAS. Перша частина являє собою "Тести фіксованих ефектів 3 типу". При статистично значущому p -значенні ($\leq 0,05$), можна зробити висновок про те, що ефект значною мірою передбачає результат. Друга частина являла собою "Різниці середніх найменших квадратів", де попарне порівняння проводили між кожною парою лікувань, тобто, висока проти низької. p -Значення менше ніж або рівне 0,05 говорить про статистичну значущість розходжень у результатах при різних лікуваннях.

Для функції передньої кінцівки перша модель демонструвала, що фаза, доза й ефект перенесення являли собою значущі ефекти, але послідовність. Висока доза значно поліпшувала функцію передньої кінцівки в порівнянні з низькою ($p=0,0334$) і наповнювачем ($p=0,001$); тоді як низька не показувала статистично значущої позитивної динаміки в порівнянні з наповнювачем на рівні 0,05. В другій змішаній моделі показано, що доба являє собою інший значущий ефект і всі три лікування показували значущі відмінності одне від одного (тобто висока проти низької, висока проти наповнювача і низька проти наповнювача) з $p<0,0001$. У цілому, для функції передньої кінцівки обидві моделі показали, що фаза, доза й ефект перенесення являли собою значущі ефекти, але не послідовність. Обидві моделі демонстрували, що висока доза значно поліпшує функцію передньої кінцівки в порівнянні з більш низькою дозою і наповнювачем. Друга змішана модель виявилася більш чутливою для того, щоб виявляти ефекти лікування на основі більш низьких p -значень.

Ту ж процедуру аналізу застосовували для кожного вимірювання результату, включаючи передню кінцівку, задню кінцівку і хитання тулуба.

Для функції задньої кінцівки перша модель демонструвала, що фаза і доза являли собою значущі ефекти, але послідовність або ефекти перенесення не мали значення. Висока доза значно поліпшувала функцію задньої кінцівки в порівнянні з наповнювачем ($p<0,0001$), і низька доза також значно поліпшувала функцію задньої кінцівки в порівнянні з наповнювачем ($p=0,0027$), хоча висока доза не показувала статистичну значущість при рівні 0,05, у порівнянні з низькою дозою. В другій змішаній моделі всі ефекти, за винятком послідовності, показували значущий ефект, і всі три лікування показували значну відмінність одне від одного (тобто висока проти низької, висока проти наповнювача, і низька проти наповнювача) з $p<0,0001$. У цілому, для функції задньої кінцівки, обидві моделі демонстрували, що фаза і доза являли собою значущі ефекти. Обидві моделі також демонстрували, що висока доза і низька доза значно поліпшують функцію задньої кінцівки в порівнянні з наповнювачем. Друга змішана модель виявилася більш чутливою для того, щоб виявляти ефекти лікування на основі більш низьких p -значень.

Для функції хитання тулуба перша модель демонструвала, що тільки доза являла собою значущий ефект. Висока доза значно поліпшувала функцію хитання тулуба в порівнянні з наповнювачем ($p=0,0131$), і низька доза також значно поліпшувала функцію хитання тулуба в порівнянні з наповнювачем ($p=0,033$), хоча висока доза не показувала статистичну значущість при рівні 0,05, у порівнянні з низькою дозою. В другій змішаній моделі показано, що фаза являє

собою інший значущий ефект. Висока доза значно поліпшувала функцію хитання тулуба в порівнянні з низкою ($p=0,006$) і наповнювачем ($p<0,0001$); хоча низька доза не показувала статистично значущу позитивну динаміку в порівнянні з наповнювачем на рівні 0,05. У цілому, для функції хитання тулуба, обидві моделі показали, що доза являв собою значущі ефекти.

- 5 Змішана модель являє собою зміну відносно базового рівня = доза послідовність перенесення фаза доба, причому ідентифікатор включений у послідовність як випадковий ефект. Базовий рівень визначають на добу 28, добу 46 і добу 56 для кожної фази, відповідно. Доза має три фіксовані рівні, високий, низький і наповнювач; послідовність (seq) має три фіксовані значення у вигляді трьох різних послідовностей дозування, а саме "hlv", "lvh" і "vhl"; ефект перенесення (so) визначають як дозу з попередньої фази, у якій ефект перенесення для фази 1 установлювали рівним 0. Id являє собою ідентифікатор щура з даних. * позначає статистичну значущість на основі двостороннього критерію при $\alpha=0,05$.

Результати

У таблиці 3 представлений розподіл тварин між групами лікування.

- 15 У таблицях 4-6 представлена загальна оцінка тесту на розміщення передньої кінцівки для кожної з груп 1-3. У таблицях 7-9 представлена загальна оцінка тесту на розміщення задньої кінцівки для кожної з груп 1-3. На таблицях 10-12 представлена загальна оцінка тесту на хитання тулуба для кожної з груп 1-3. У таблицях 13-15 представлена маса тварин у моменти тестування в кожній із груп 1-3. У таблицях 16-18 представлена загальна оцінка тесту в циліндрі (% загальної асиметрії) для кожної з груп 1-3. У таблицях 19-21 представлена загальна оцінка тесту в циліндрі руху для кожної з груп 1-3.

Таблиця 3

Розподіл тварин по групах лікування

	Група 1	Група 2	Група 3
Фаза 1	H	L	V
Фаза 2	L	V	H
Фаза 3	V	H	L
	2	5	1
	3	9	4
	7	11	6
	12	13	8
	18	14	10
	21	19	15
	23	20	16
	24	27	17
	25	32	22
	28	33	26
	30	35	29
	31	39	34
	37	41	36
	38	44	40
	42	45	43
N	15	15	15

Таблиця 4

Загальна оцінка розміщення передньої кінцівки для групи 1

Група 1	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
№ 2	0,00	12,00	9,00	8,50	7,00	6,50	4,50	4,00	6,00	4,00	3,00	3,50	4,50	6,00
№ 3	0,00	11,50	9,00	7,50	6,50	6,00	4,50	3,00	5,00	3,00	2,50	2,50	2,50	2,50
№ 7	0,00	11,00	7,00	6,00	6,00	6,00	3,50	3,50	4,50	0,00	0,00	2,00	3,00	3,00
№ 12	0,00	11,50	6,00	4,50	4,50	4,00	1,50	0,50	1,50	0,50	0,00	1,50	1,50	1,50
№ 18	0,00	12,00	7,00	6,50	5,50	4,50	3,00	2,00	4,00	1,00	1,00	2,50	2,00	2,00
№ 21	0,00	12,00	9,50	7,00	6,50	6,00	4,50	3,00	5,00	3,50	3,50	4,00	4,00	3,00
№ 23	0,00	11,50	6,00	5,00	5,00	5,00	3,50	2,00	2,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
№ 24	0,00	11,50	7,50	7,00	6,50	6,00	4,00	3,50	4,50	4,00	3,00	3,00	3,50	3,50
№ 25	0,00	11,50	7,00	6,00	6,00	6,00	5,50	2,00	6,00	4,00	1,50	5,50	5,50	5,50
№ 28	0,00	11,50	8,00	7,00	6,00	6,00	4,50	3,00	5,00	3,00	3,50	5,00	5,50	4,00
№ 30	0,00	12,00	7,50	6,50	6,00	6,00	3,00	3,00	5,50	4,00	4,00	4,50	4,00	4,00
№ 31	0,00	11,50	7,00	6,50	6,00	6,00	3,50	2,50	5,00	2,00	2,50	3,50	3,50	3,00
№ 37	0,00	12,00	6,50	6,00	6,00	6,00	3,50	3,50	6,00	3,50	3,00	5,00	5,50	5,50
№ 38	0,00	10,50	7,00	5,00	3,50	3,50	0,50	0,50	2,00	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
№ 42	0,00	12,00	7,00	6,50	4,00	3,50	1,00	0,50	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Середнє	0,00	11,60	7,40	6,37	5,67	5,40	3,37	2,43	4,30	2,37	2,03	3,03	3,20	3,10
Стандартна помилка середньої	0,00	0,11	0,27	0,26	0,26	0,26	0,36	0,30	0,40	0,39	0,35	0,41	0,44	0,44
Стандартне відхилення	0,00	0,43	1,06	1,03	0,99	1,02	1,41	1,16	1,56	1,52	1,36	1,59	1,69	1,70

Таблиця 5

Загальна оцінка розміщення передньої кінцівки для групи 2

Група 2	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
№ 5	0,00	11,50	9,50	6,50	6,00	5,50	4,00	3,00	3,50	3,50	3,00	2,50	0,50	0,50
№ 9	0,00	11,00	8,50	7,00	6,50	6,00	5,00	4,50	6,00	6,00	5,00	5,50	3,00	2,50
№ 11	0,00	12,00	7,00	6,00	5,50	5,50	3,00	3,00	4,50	4,00	3,50	3,50	1,00	0,00
№ 13	0,00	11,50	8,50	7,00	6,00	6,00	4,50	4,00	5,00	4,50	4,00	4,00	2,50	2,50
№ 14	0,00	12,00	9,00	6,50	7,00	6,00	6,00	5,50	6,00	6,00	6,00	5,50	3,50	3,00
№ 19	0,00	12,00	7,00	6,00	6,00	6,00	5,50	5,50	6,00	5,00	5,00	5,00	2,50	1,00
№ 20	0,00	12,00	9,00	6,00	4,00	4,00	4,00	2,00	2,00	1,50	1,00	0,50	0,00	0,00
№ 27	0,00	12,00	7,50	6,00	6,00	6,00	3,50	2,00	5,00	4,50	4,50	4,50	1,50	1,00
№ 32	0,00	12,00	8,00	6,50	6,50	6,50	5,50	4,00	5,00	4,50	3,50	5,00	2,50	1,50
№ 33	0,00	12,00	8,50	6,50	6,00	6,00	5,00	5,00	6,00	6,00	5,50	5,00	3,00	0,00
№ 35	0,00	12,00	7,50	6,50	6,00	6,00	4,00	3,50	3,00	3,00	3,00	3,00	1,50	1,00
№ 39	0,00	11,00	7,00	6,00	6,00	6,00	4,50	4,50	4,50	5,00	5,00	5,00	5,00	3,50
№ 41	0,00	11,00	6,00	4,50	4,50	4,00	1,50	1,00	2,50	3,00	3,00	2,50	0,00	0,00
№ 44	0,00	11,00	6,50	4,50	4,50	3,00	1,50	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
№ 45	0,00	11,00	6,00	6,00	6,00	6,00	5,50	3,00	6,00	6,00	6,00	6,00	2,00	1,00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Середнє	0,00	11,60	7,70	6,10	5,77	5,50	4,20	3,43	4,40	4,23	3,93	3,90	1,90	1,17
Стандартна помилка середньої	0,00	0,12	0,29	0,19	0,21	0,26	0,35	0,38	0,42	0,41	0,41	0,43	0,38	0,31
Стандартне відхилення	0,00	0,47	1,11	0,74	0,82	1,00	1,37	1,47	1,64	1,59	1,58	1,68	1,45	1,19

Таблиця 6

Загальна оцінка розміщення передньої кінцівки для групи 3

Група 3	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
№ 1	0,00	12,00	9,00	7,00	6,50	6,00	6,00	6,00	6,00	5,00	1,00	4,50	3,00	3,00
№ 4	0,00	12,00	7,00	6,00	6,00	6,00	4,00	4,00	4,00	1,50	1,00	3,00	1,50	1,00
№ 6	0,00	11,50	8,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	4,50	3,00	1,50	3,50	3,00	3,00
№ 8	0,00	11,00	6,00	4,50	4,50	4,50	3,00	3,00	1,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
№ 10	0,00	11,50	8,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	5,50	4,50	2,50	4,50	3,00	2,50
№ 15	0,00	12,00	8,00	7,00	6,00	6,00	6,00	6,00	5,50	4,00	3,00	4,00	3,00	3,00
№ 16	0,00	12,00	7,00	6,00	5,50	5,00	3,50	3,00	2,00	1,00	0,00	0,50	0,50	1,00
№ 17	0,00	11,50	8,50	7,00	6,50	6,00	5,50	6,00	5,50	4,00	2,00	3,00	2,00	2,00
№ 22	0,00	12,00	9,00	7,00	6,50	6,50	6,50	6,50	6,00	4,00	3,00	6,00	3,50	3,50
№ 26	0,00	12,00	9,00	6,00	5,00	5,50	5,00	4,00	3,00	2,50	1,50	3,00	1,50	0,50
№ 29	0,00	12,00	8,50	7,00	6,50	6,50	6,00	6,00	6,00	3,00	0,00	6,00	2,50	2,00
№ 34	0,00	12,00	8,50	6,50	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	4,50	1,50	6,00	4,00	3,00
№ 36	0,00	12,00	7,50	6,50	5,00	5,50	4,50	4,50	6,00	3,00	3,00	4,00	2,50	2,50
№ 40	0,00	11,00	6,50	6,00	5,00	4,00	3,00	1,50	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
№ 43	0,00	11,50	6,00	5,00	4,00	3,00	1,50	1,50	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Середнє	0,00	11,73	7,77	6,17	5,60	5,43	4,77	4,60	4,30	2,67	1,33	3,20	2,00	1,80
Стандартна помилка середньої	0,00	0,10	0,27	0,21	0,21	0,25	0,38	0,44	0,49	0,45	0,30	0,56	0,35	0,33
Стандартне відхилення	0,00	0,37	1,05	0,82	0,81	0,98	1,47	1,70	1,89	1,76	1,18	2,18	1,35	1,26

Таблиця 7

Загальна оцінка розміщення задньої кінцівки для групи 1

Група 1	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
№ 2	0,00	6,00	3,50	3,00	3,00	3,00	1,50	1,50	2,50	2,50	2,00	2,50	2,50	2,50
№ 3	0,00	6,00	3,50	3,00	3,00	2,50	1,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
№ 7	0,00	6,00	3,50	3,50	3,00	2,50	1,50	1,50	2,50	0,00	0,00	1,50	1,50	1,50
№ 12	0,00	5,00	3,00	3,00	2,50	2,00	0,50	0,00	1,50	0,50	0,50	0,50	1,00	1,00
№ 18	0,00	6,00	4,00	3,50	3,00	3,00	1,50	0,50	2,50	1,00	1,00	1,50	1,50	1,50
№ 21	0,00	6,00	4,50	3,00	3,00	3,00	1,50	1,00	2,50	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
№ 23	0,00	6,00	4,50	3,50	3,50	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	2,00	3,00	2,00
№ 24	0,00	6,00	3,50	3,00	3,00	3,00	1,50	1,50	3,00	2,00	1,50	1,50	2,00	2,00
№ 25	0,00	6,00	4,00	3,00	3,00	3,00	2,50	1,50	3,00	2,00	0,00	2,00	2,50	2,50
№ 28	0,00	6,00	4,00	3,50	3,00	3,00	3,00	1,50	2,50	1,50	1,50	2,50	3,00	2,50
№ 30	0,00	6,00	3,50	3,00	3,00	3,00	1,50	0,00	2,50	2,00	2,00	3,00	3,00	3,00
№ 31	0,00	6,00	4,00	3,00	3,00	3,00	2,50	0,50	3,00	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
№ 37	0,00	6,00	4,00	3,00	3,00	3,00	2,00	1,50	2,50	1,50	1,50	2,50	2,50	2,50
№ 38	0,00	5,50	3,50	3,00	3,00	3,00	1,00	0,50	1,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
№ 42	0,00	6,00	3,00	3,00	3,00	2,50	0,00	0,00	1,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Середнє	0,00	5,90	3,73	3,13	3,00	2,83	1,67	0,97	2,27	1,33	1,13	1,57	1,77	1,67
Стандартна помилка середньої	0,00	0,07	0,12	0,06	0,05	0,08	0,22	0,22	0,21	0,25	0,24	0,24	0,27	0,24
Стандартне відхилення	0,00	0,28	0,46	0,23	0,19	0,31	0,84	0,85	0,82	0,96	0,93	0,94	1,03	0,94

Таблиця 8

Загальна оцінка розміщення задньої кінцівки для групи 2

Група 2	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
№ 5	0,00	6,00	3,50	3,00	3,00	3,00	2,00	1,00	2,50	2,00	2,00	2,00	0,50	0,50
№ 9	0,00	6,00	3,50	3,00	3,00	3,00	1,50	1,50	2,50	3,00	3,00	3,00	1,50	0,00
№ 11	0,00	6,00	3,50	2,50	2,50	2,00	1,50	1,50	1,50	1,50	2,00	1,50	0,00	0,00
№ 13	0,00	6,00	4,00	3,00	3,00	3,00	2,00	2,00	2,50	2,50	2,50	2,50	2,00	0,50
№ 14	0,00	5,50	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	1,50	2,00	2,00	2,00	2,00	0,50	0,00
№ 19	0,00	6,00	3,50	3,00	3,00	3,00	2,50	2,00	3,00	2,50	2,50	2,50	2,00	0,50
№ 20	0,00	6,00	4,50	3,00	3,00	3,00	1,50	1,00	2,50	1,50	0,50	0,50	0,00	0,00
№ 27	0,00	6,00	3,00	3,00	2,50	2,50	2,00	1,50	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00
№ 32	0,00	6,00	4,00	3,00	3,00	2,50	2,00	1,50	2,00	2,00	2,00	2,00	1,50	0,50
№ 33	0,00	6,00	4,50	3,50	3,00	3,00	2,00	1,50	3,00	3,00	3,00	3,00	1,50	0,00
№ 35	0,00	6,00	3,50	3,00	2,50	2,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	0,50	0,00	0,00
№ 39	0,00	5,50	3,00	3,00	3,00	3,00	1,50	1,00	1,50	2,00	1,50	1,50	1,50	0,50
№ 41	0,00	5,00	3,00	2,50	2,50	2,00	1,00	1,00	1,50	1,50	1,50	1,00	0,00	0,00
№ 44	0,00	6,00	3,50	3,00	3,00	1,50	0,50	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
№ 45	0,00	6,00	3,50	3,00	3,00	3,00	1,50	1,50	2,00	2,00	2,00	2,00	0,50	0,00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Середнє	0,00	5,87	3,57	2,97	2,87	2,67	1,73	1,37	2,07	2,00	1,93	1,80	0,83	0,23
Стандартна помилка середньої	0,00	0,08	0,13	0,06	0,06	0,13	0,15	0,10	0,15	0,15	0,18	0,21	0,20	0,08
Стандартне відхилення	0,00	0,30	0,50	0,23	0,23	0,49	0,59	0,40	0,59	0,57	0,68	0,80	0,77	0,32

Таблиця 9

Загальна оцінка розміщення задньої кінцівки для групи 3

Група 3	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
№ 1	0,00	6,00	4,00	4,00	3,50	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	1,50	3,00	1,50	1,50
№ 4	0,00	6,00	3,50	3,00	3,00	3,00	2,50	2,00	2,00	0,00	0,00	1,50	0,00	0,00
№ 6	0,00	6,00	3,50	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	2,50	0,50	0,00	0,50	0,50	0,50
№ 8	0,00	5,50	4,00	3,50	2,50	2,50	2,50	1,50	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
№ 10	0,00	5,50	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	2,50	1,50	0,50	2,00	1,00	1,00
№ 15	0,00	6,00	3,50	3,50	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	2,00	1,00	2,00	1,50	1,50
№ 16	0,00	6,00	3,00	3,00	3,00	3,00	2,50	2,00	1,50	0,00	0,00	1,00	0,50	1,00
№ 17	0,00	5,50	3,50	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	2,00	0,50	1,50	1,00	1,00
№ 22	0,00	6,00	4,50	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	1,50	0,50	1,50	0,50	0,50
№ 26	0,00	6,00	3,50	3,00	2,50	3,00	2,50	2,00	1,50	1,00	0,50	1,50	1,00	0,50
№ 29	0,00	6,00	4,50	3,50	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	1,00	0,00	3,00	3,00	2,00
№ 34	0,00	6,00	3,50	3,00	3,00	3,00	2,00	2,00	2,50	0,50	0,00	2,50	1,00	1,00
№ 36	0,00	6,00	3,00	2,50	2,50	2,50	1,50	1,50	2,00	0,50	0,00	1,50	0,50	0,00
№ 40	0,00	5,50	4,00	3,00	2,50	2,50	2,00	1,50	1,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
№ 43	0,00	5,50	3,50	3,00	3,00	3,00	2,00	1,50	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Середнє	0,00	5,83	3,63	3,13	2,90	2,90	2,57	2,33	2,27	0,90	0,30	1,50	0,80	0,70
Стандартна помилка середньої	0,00	0,06	0,12	0,09	0,07	0,05	0,13	0,17	0,18	0,24	0,12	0,24	0,21	0,17
Стандартне відхилення	0,00	0,24	0,48	0,35	0,28	0,21	0,50	0,67	0,68	0,93	0,46	0,93	0,80	0,65

Таблиця 10

Тест на хитання тулуба (% хитань вправо) для групи 1

Група 1	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
№ 2	50,00	0,00	6,67	13,33	23,33	36,67	33,33	33,33	40,00	46,67	53,33	50,00	46,67	43,33
№ 3	46,67	0,00	3,33	6,67	10,00	33,33	26,67	30,00	23,33	30,00	20,00	16,67	26,67	40,00
№ 7	50,00	0,00	10,00	16,67	10,00	13,33	36,67	40,00	16,67	40,00	20,00	26,67	13,33	20,00
№ 12	50,00	6,67	33,33	30,00	26,67	36,67	36,67	33,33	26,67	30,00	33,33	36,67	26,67	36,67
№ 18	50,00	0,00	0,00	23,33	26,67	33,33	46,67	50,00	30,00	43,33	40,00	43,33	30,00	26,67
№ 21	53,33	0,00	0,00	6,67	13,33	20,00	33,33	43,33	26,67	33,33	36,67	33,33	30,00	26,67
№ 23	50,00	0,00	20,00	46,67	46,67	46,67	53,33	50,00	46,67	56,67	43,33	43,33	40,00	43,33
№ 24	50,00	0,00	0,00	6,67	23,33	16,67	33,33	53,33	40,00	43,33	43,33	40,00	36,67	36,67
№ 25	46,67	0,00	6,67	26,67	10,00	16,67	40,00	53,33	33,33	26,67	33,33	23,33	30,00	33,33
№ 28	50,00	0,00	6,67	3,33	6,67	33,33	30,00	26,67	33,33	33,33	36,67	40,00	33,33	33,33
№ 30	50,00	0,00	0,00	13,33	30,00	23,33	36,67	43,33	33,33	33,33	36,67	30,00	30,00	30,00
№ 31	46,67	0,00	0,00	10,00	6,67	16,67	36,67	33,33	33,33	26,67	30,00	23,33	33,33	43,33
№ 37	50,00	0,00	0,00	26,67	20,00	13,33	43,33	53,33	50,00	50,00	43,33	33,33	33,33	33,33
№ 38	46,67	0,00	0,00	10,00	6,67	33,33	40,00	50,00	50,00	43,33	43,33	40,00	40,00	36,67
№ 42	50,00	0,00	0,00	3,33	3,33	13,33	36,67	40,00	43,33	40,00	33,33	33,33	36,67	30,00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Середнє	49,33	0,44	5,78	16,22	17,56	25,78	37,56	42,22	35,11	38,44	36,44	34,22	32,44	34,22
Стандартна помилка середньої	0,48	0,44	2,44	3,15	3,08	2,81	1,70	2,38	2,54	2,30	2,29	2,33	1,96	1,77
Стандартне відхилення	1,87	1,72	9,47	12,21	11,92	10,87	6,60	9,23	9,83	8,90	8,86	9,04	7,61	6,84

Таблиця 11

Тест на хитання тулуба (% хитань вправо) для групи 2

Група 2	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
№ 5	46,67	0,00	3,33	3,33	0,00	33,33	30,00	43,33	26,67	30,00	30,00	33,33	36,67	40,00
№ 9	50,00	0,00	6,67	13,33	20,00	30,00	43,33	46,67	33,33	33,33	36,67	40,00	50,00	40,00
№ 11	46,67	0,00	36,67	36,67	36,67	33,33	53,33	43,33	36,67	40,00	43,33	43,33	46,67	50,00
№ 13	50,00	3,33	0,00	20,00	16,67	26,67	26,67	33,33	10,00	23,33	30,00	26,67	33,33	40,00
№ 14	46,67	0,00	0,00	23,33	26,67	30,00	26,67	30,00	20,00	26,67	33,33	33,33	43,33	50,00
№ 19	50,00	0,00	6,67	16,67	26,67	23,33	20,00	33,33	33,33	33,33	33,33	36,67	46,67	43,33
№ 20	46,67	0,00	16,67	26,67	26,67	13,33	40,00	33,33	36,67	33,33	30,00	30,00	33,33	40,00
№ 27	53,33	0,00	0,00	16,67	16,67	16,67	16,67	33,33	26,67	16,67	33,33	23,33	26,67	33,33
№ 32	53,33	0,00	3,33	6,67	10,00	16,67	30,00	33,33	33,33	33,33	30,00	26,67	40,00	46,67
№ 33	50,00	0,00	0,00	16,67	16,67	23,33	36,67	33,33	30,00	20,00	20,00	33,33	33,33	36,67
№ 35	46,67	0,00	0,00	26,67	23,33	13,33	33,33	40,00	43,33	26,67	26,67	43,33	43,33	50,00
№ 39	50,00	0,00	23,33	23,33	26,67	30,00	23,33	43,33	46,67	43,33	43,33	43,33	46,67	50,00
№ 41	50,00	6,67	6,67	13,33	16,67	13,33	33,33	30,00	33,33	26,67	33,33	26,67	46,67	40,00
№ 44	50,00	0,00	13,33	6,67	20,00	30,00	53,33	46,67	46,67	50,00	46,67	50,00	50,00	46,67
№ 45	50,00	0,00	0,00	0,00	3,33	26,67	26,67	43,33	46,67	30,00	26,67	23,33	33,33	33,33
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Середнє	49,33	0,67	7,78	16,67	19,11	24,00	32,89	37,78	33,56	31,11	33,11	34,22	40,67	42,67
Стандартна помилка середньої	0,58	0,48	2,75	2,56	2,47	1,93	2,81	1,58	2,65	2,25	1,82	2,14	1,90	1,53
Стандартне відхилення	2,25	1,87	10,67	9,92	9,55	7,47	10,90	6,13	10,27	8,70	7,07	8,31	7,37	5,94

Таблиця 12

Тест на хитання тулуба (% хитань вправо) для групи 3

Група 3	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
№ 1	50,00	0,00	20,00	23,33	30,00	23,33	30,00	33,33	33,33	43,33	43,33	33,33	30,00	26,67
№ 4	50,00	3,33	30,00	23,33	16,67	16,67	13,33	16,67	26,67	40,00	20,00	30,00	20,00	16,67
№ 6	46,67	0,00	6,67	10,00	3,33	10,00	13,33	10,00	6,67	23,33	23,33	26,67	20,00	23,33
№ 8	50,00	6,67	30,00	20,00	43,33	33,33	20,00	43,33	40,00	46,67	40,00	46,67	46,67	50,00
№ 10	53,33	0,00	0,00	23,33	20,00	30,00	26,67	30,00	26,67	33,33	30,00	33,33	33,33	36,67
№ 15	50,00	0,00	6,67	33,33	33,33	36,67	30,00	36,67	36,67	40,00	40,00	36,67	30,00	30,00
№ 16	46,67	0,00	30,00	30,00	36,67	40,00	33,33	20,00	26,67	43,33	43,33	43,33	46,67	43,33
№ 17	50,00	6,67	16,67	43,33	36,67	36,67	36,67	40,00	36,67	46,67	40,00	43,33	40,00	36,67
№ 22	53,33	0,00	0,00	10,00	26,67	13,33	16,67	33,33	30,00	53,33	50,00	43,33	40,00	36,67
№ 26	53,33	0,00	6,67	33,33	33,33	36,67	30,00	26,67	33,33	33,33	30,00	26,67	30,00	33,33
№ 29	50,00	0,00	6,67	6,67	10,00	16,67	26,67	16,67	20,00	13,33	53,33	10,00	20,00	33,33
№ 34	50,00	0,00	0,00	30,00	23,33	16,67	33,33	33,33	36,67	36,67	43,33	33,33	33,33	36,67
№ 36	50,00	3,33	20,00	36,67	36,67	40,00	40,00	46,67	46,67	50,00	53,33	46,67	53,33	50,00
№ 40	46,67	10,00	13,33	20,00	33,33	46,67	53,33	50,00	46,67	50,00	53,33	46,67	46,67	43,33
№ 43	46,67	0,00	6,67	10,00	10,00	16,67	13,33	40,00	40,00	40,00	43,33	33,33	33,33	30,00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Середнє	49,78	2,00	12,89	23,56	26,22	27,56	27,78	31,78	32,44	39,56	40,44	35,56	34,89	35,11
Стандартна помилка середньої	0,61	0,85	2,83	2,84	3,07	3,06	2,90	3,05	2,67	2,74	2,72	2,60	2,72	2,39
Стандартне відхилення	2,35	3,29	10,97	11,02	11,88	11,85	11,25	11,81	10,35	10,61	10,53	10,05	10,53	9,25

Таблиця 13

Маса (г) для групи 1

Група 1	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
№ 2	301	284	319	340	355	358	360	351	392	400	386	419	426	415
№ 3	305	297	322	358	388	413	422	404	436	440	442	457	463	470
№ 7	318	301	334	380	405	407	425	412	444	456	446	463	477	470
№ 12	326	323	359	421	457	487	496	477	490	494	490	516	516	513
№ 18	295	277	301	334	357	366	372	360	387	390	379	400	405	396
№ 21	305	291	328	375	399	427	425	411	448	455	448	476	480	475
№ 23	317	317	361	403	419	451	450	441	491	501	490	509	520	511
№ 24	311	306	359	394	416	436	435	417	449	447	440	452	460	456
№ 25	332	315	375	421	444	484	490	470	499	511	494	523	530	527
№ 28	340	323	369	436	494	525	544	515	565	566	570	612	625	615
№ 30	324	294	340	382	428	457	470	454	479	480	488	496	512	509
№ 31	330	317	366	422	469	506	512	496	543	545	552	576	585	587
№ 37	313	300	335	382	380	423	434	422	447	454	457	467	473	467
№ 38	322	315	359	404	440	466	482	453	499	502	494	524	530	521
№ 42	320	311	344	395	450	469	480	461	497	502	491	500	515	505
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Середнє	317,3	304,7	344,7	389,8	420,1	445,0	453,1	436,3	471,1	476,2	471,1	492,7	501,1	495,8
Стандартна помилка середньої	3,2	3,7	5,5	7,7	10,4	12,3	13,0	11,9	12,7	12,5	13,4	14,3	14,6	14,7
Стандартне відхилення	12,4	14,2	21,4	30,0	40,3	47,6	50,2	46,1	49,2	48,6	51,9	55,2	56,6	57,1

Таблиця 14

Маса (г) для групи 2

Група 2	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
№ 5	303	278	329	364	409	418	434	424	460	470	465	486	499	488
№ 9	304	299	334	364	389	405	420	403	430	440	431	445	456	444
№ 11	311	305	330	370	398	415	416	412	454	455	447	464	470	447
№ 13	311	309	318	328	359	379	380	374	401	405	394	428	432	417
№ 14	316	304	339	381	399	413	431	428	460	455	461	480	483	471
№ 19	322	307	353	406	438	479	474	473	492	505	496	524	530	517
№ 20	296	278	315	333	364	373	380	369	394	402	391	415	425	410
№ 27	319	297	341	383	394	410	414	410	428	441	432	455	461	444
№ 32	330	292	338	388	418	434	444	426	458	460	448	472	477	460
№ 33	307	286	325	360	390	405	410	406	429	426	427	443	455	441
№ 35	332	308	353	401	436	466	480	455	500	505	499	529	540	519
№ 39	345	332	388	454	494	525	540	541	577	596	591	620	635	614
№ 41	323	322	362	412	444	467	475	467	500	510	510	530	535	508
№ 44	318	315	358	424	472	491	512	508	533	540	545	550	570	535
№ 45	338	342	362	402	443	470	480	476	515	521	522	538	546	530
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Середнє	318,3	304,9	343,0	384,7	416,5	436,7	446,0	438,1	468,7	475,4	470,6	491,9	500,9	483,0
Стандартна помилка середньої	3,5	4,7	5,1	8,6	9,8	11,3	12,0	12,4	13,1	13,8	14,5	14,3	14,9	14,1
Стандартне відхилення	13,7	18,1	19,6	33,5	37,9	43,8	46,4	48,0	50,6	53,5	56,1	55,5	57,6	54,5

Таблиця 15

Маса (г) для групи 3

Група 3	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
№ 1	311	306	345	384	418	438	445	445	455	463	446	480	492	468
№ 4	303	289	309	357	389	403	419	412	440	442	430	455	462	453
№ 6	307	290	337	372	403	413	429	427	440	445	430	452	469	456
№ 8	306	316	332	362	392	405	419	416	444	453	436	460	476	470
№ 10	306	287	309	350	381	397	411	413	438	445	412	446	461	447
№ 15	312	298	335	375	397	425	422	418	451	460	440	461	475	466
№ 16	319	316	341	371	392	414	427	425	451	461	436	467	486	479
№ 17	311	317	338	376	394	425	440	441	454	469	455	476	485	484
№ 22	315	296	339	382	405	430	430	430	455	451	435	462	467	463
№ 26	296	284	333	369	376	404	405	401	415	423	402	425	440	430
№ 29	307	298	327	371	405	430	436	429	460	462	442	466	472	465
№ 34	323	303	346	394	414	425	433	433	460	463	435	483	490	484
№ 36	332	317	370	422	467	498	500	504	515	532	502	535	550	550
№ 40	346	338	401	456	508	521	540	530	530	572	567	613	625	613
№ 43	318	297	350	412	458	487	500	496	523	538	497	553	573	549
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Середнє	314,1	303,5	340,8	383,5	413,3	434,3	443,7	441,3	462,1	471,9	451,0	482,3	494,9	485,1
Стандартна помилка середньої	3,2	3,8	5,8	7,1	9,4	9,7	9,9	9,8	8,6	10,7	10,7	12,5	12,8	12,5
Стандартне відхилення	12,4	14,8	22,4	27,7	36,5	37,5	38,5	37,9	33,4	41,4	41,6	48,6	49,5	48,4

Таблиця 16

Оцінка тесту в циліндрі (загальна асиметрія (%)) для групи 1

Група 1	D-1	D7	D21	D30	D32	D44	D46	D58	D60
№ 2	24,49	36,51	53,85	50,00		40,00	50,00	28,57	50,00
№ 3	28,36	-38,89			50,00	33,33	33,33	43,75	53,13
№ 7	0,97	-6,45	-56,25	-100,00	-100,00	9,30	7,69	10,87	-10,81
№ 12	11,90	60,87	-32,00	80,00	16,67	10,00	-8,33	0,00	-9,52
№ 18	-11,76	34,62	28,13		-56,52	-28,57		75,00	28,57
№ 21	25,00	51,91	52,94		36,36	60,71	63,64	57,14	71,43
№ 23	0,00	40,00	24,49	9,33	24,07	25,81	14,89	27,74	32,10
№ 24	-1,23	48,05	41,94	0,00	22,73	39,58	30,23	33,33	39,39
№ 25	-5,77	22,81	28,36	50,00	5,13	22,81	33,33	32,10	29,55
№ 28	6,00	24,46	43,60		-30,00	31,91	36,96	39,62	42,86
№ 30	-9,43	-8,57	28,57	16,67	-100,00	33,33	-8,33	12,50	11,11
№ 31	0,00	36,84	34,29	50,00	50,00	39,02	33,33	43,24	36,47
№ 37	-7,14	26,67	-12,50	38,46	-60,00	-45,45	25,00		
№ 38	-6,45	37,50	-1,92			-60,00		9,09	-33,33
№ 42	-26,09	7,14	-22,73	-16,67	-65,79	-56,06	-100,00	-65,38	-100,00
N	15	15	14	10	13	15	13	14	14
Середнє	1,92	24,90	15,05	17,78	-15,95	10,38	16,29	24,83	17,21
Стандартна помилка середньої	3,90	6,84	9,15	15,94	15,28	10,00	11,25	8,76	11,76
Стандартне відхилення	15,09	26,48	34,24	50,40	55,10	38,73	40,58	32,79	43,99

Таблиця 17

Оцінка тесту в циліндрі (загальна асиметрія (%)) для групи 2

Група 2	D-1	D7	D21	D30	D32	D44	D46	D58	D60
№ 5	-2,70	14,29	-25,00	20,00	-33,33	-20,00	2,86		-100,00
№ 9	-5,66	31,82	16,67	12,50	9,09	0,00	-11,54	42,86	0,00
№ 11	-9,52	40,54	0,00	6,90	50,00	-9,76	10,00	-6,67	23,08
№ 13	-14,08	20,00	-19,35	23,53	4,35	2,63	-16,67	33,33	-22,22
№ 14	-10,59	57,89	60,00	38,10	0,00	0,00	42,86		-100,00
№ 19	-15,58	55,47	56,25	51,72	63,29	58,33	56,67	29,17	64,00
№ 20	-1,96	28,85	-23,17	0,00	18,18	14,04	28,57	50,00	20,00
№ 27	-24,39	25,00	66,67	4,17	33,33	38,96	34,85	66,67	14,29
№ 32	2,38	51,56	49,06	56,64	54,78	52,53	31,40	54,76	62,50
№ 33	0,00	50,00	46,43	27,59	22,73	11,54	19,05	30,00	10,00
№ 35	1,65	58,33	66,67	75,00	62,50	54,93	29,33	88,00	76,47
№ 39	-2,20	42,36	25,32	20,99	16,00	7,14	40,35	-7,69	13,95
№ 41	-7,58	28,57	47,83	27,50	20,00	18,18	46,15		
№ 44	21,05	43,14	22,22	23,33	3,85	-27,08	16,95	-16,67	0,00
№ 45	8,45	24,32	17,86	16,67	27,66	17,65	42,86	62,50	0,00
N	15	15	15	15	15	15	15	12	14
Середнє	-4,05	38,14	27,16	26,98	23,50	14,61	24,91	35,52	4,43
Стандартна помилка середньої	2,78	3,75	8,37	5,35	6,81	6,82	5,51	9,35	13,97
Стандартне відхилення	10,76	14,51	32,41	20,70	26,38	26,40	21,35	32,38	52,26

Таблиця 18

Оцінка тесту в циліндрі (загальна асиметрія (%)) для групи 3

Група 3	D-1	D7	D21	D30	D32	D44	D46	D58	D60
№ 1	-17,65	28,57	25,00	35,59	16,67	48,28	19,23	23,91	16,00
№ 4	6,41	40,00	41,67	50,00	42,11	36,36	0,00	5,00	31,25
№ 6	0,00	28,13	12,96	21,57	42,11		36,36	14,29	-6,67
№ 8	0,00	25,81	8,33	8,57	0,00	-33,33	6,90	21,43	-5,71
№ 10	10,00	0,00	0,00	-7,41	57,14	28,57	-22,22	14,29	0,00
№ 15	-4,05	54,47	46,30	28,57	34,15	56,67	32,35	24,24	6,25
№ 16	4,82	46,67	-80,00	-21,31	-46,15	-16,67	-28,57	5,56	9,09
№ 17	3,75	41,89	15,52	30,89	29,68	40,00	32,73	17,95	16,13
№ 22	-7,55	44,74	64,81	56,82	46,88	20,00	50,00	55,56	52,70
№ 26	-4,55	36,51	0,00	-17,74	20,00	37,50		0,00	-23,33
№ 29	-20,00	42,35	46,94	49,18	23,91	100,00	-60,00	21,74	-25,00
№ 34	8,33	51,09	42,86	47,69	15,00	0,00	55,56	0,00	0,00
№ 36	-6,25	58,46	30,00	35,21	15,22	35,90	17,07	26,03	22,45
№ 40	-2,80	18,18	-10,87	-9,09	-10,81	10,53	-7,14	-8,82	-36,36
№ 43	0,97	26,09	21,74	2,27	28,57			-36,36	-8,33
N	15	15	15	15	15	13	13	15	15
Середнє	-1,90	36,20	17,68	20,72	20,96	27,98	10,17	12,32	3,23
Стандартна помилка середньої	2,23	3,96	8,84	6,80	6,63	9,37	9,25	5,24	5,93
Стандартне відхилення	8,65	15,32	34,25	26,33	25,68	33,78	33,36	20,29	22,96

Таблиця 19

Тест у циліндрі (загальний рух) для групи 1

Група 1	D-1	D7	D21	D30	D32	D44	D46	D58	D60
№ 2	49,00	63,00	13,00	4,00	0,00	25,00	2,00	7,00	4,00
№ 3	67,00	18,00	0,00	0,00	2,00	6,00	6,00	16,00	32,00
№ 7	103,00	31,00	16,00	5,00	1,00	43,00	39,00	46,00	37,00
№ 12	42,00	46,00	25,00	5,00	6,00	20,00	24,00	16,00	21,00
№ 18	68,00	26,00	32,00	0,00	23,00	7,00	0,00	32,00	14,00
№ 21	64,00	131,00	51,00	0,00	11,00	28,00	11,00	14,00	14,00
№ 23	152,00	130,00	98,00	75,00	54,00	93,00	47,00	137,00	81,00
№ 24	81,00	77,00	31,00	2,00	22,00	48,00	43,00	18,00	33,00
№ 25	52,00	57,00	67,00	10,00	39,00	57,00	48,00	81,00	44,00
№ 28	100,00	139,00	172,00	0,00	10,00	47,00	46,00	53,00	28,00
№ 30	53,00	35,00	28,00	6,00	8,00	9,00	12,00	16,00	9,00
№ 31	47,00	57,00	70,00	10,00	14,00	123,00	63,00	74,00	85,00
№ 37	14,00	15,00	8,00	13,00	15,00	11,00	4,00	0,00	0,00
№ 38	31,00	32,00	52,00	0,00	0,00	5,00	0,00	11,00	3,00
№ 42	23,00	14,00	22,00	12,00	38,00	66,00	13,00	26,00	6,00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Середнє	63,07	58,07	45,67	9,47	16,20	39,20	23,87	36,47	27,40
Стандартна помилка середньої	9,10	11,12	11,33	4,83	4,20	8,95	5,56	9,50	6,80
Стандартне відхилення	35,25	43,05	43,89	18,71	16,27	34,66	21,53	36,78	26,32

Таблиця 20

Тест у циліндрі (загальний рух) для групи 2

Група 2	D-1	D7	D21	D30	D32	D44	D46	D58	D60
№ 5	74,00	14,00	8,00	35,00	9,00	35,00	35,00	0,00	1,00
№ 9	53,00	44,00	6,00	8,00	11,00	31,00	26,00	7,00	1,00
№ 11	42,00	37,00	14,00	29,00	2,00	41,00	30,00	15,00	13,00
№ 13	71,00	50,00	31,00	17,00	23,00	38,00	24,00	3,00	9,00
№ 14	85,00	19,00	5,00	21,00	1,00	6,00	7,00	0,00	1,00
№ 19	77,00	137,00	64,00	87,00	79,00	60,00	60,00	24,00	25,00
№ 20	51,00	104,00	82,00	17,00	11,00	57,00	35,00	12,00	10,00
№ 27	41,00	4,00	15,00	24,00	3,00	77,00	66,00	9,00	7,00
№ 32	126,00	64,00	53,00	143,00	115,00	99,00	86,00	42,00	16,00
№ 33	46,00	24,00	56,00	29,00	22,00	26,00	21,00	10,00	20,00
№ 35	182,00	60,00	21,00	28,00	32,00	71,00	75,00	25,00	17,00
№ 39	91,00	144,00	79,00	81,00	75,00	84,00	114,00	13,00	43,00
№ 41	66,00	14,00	46,00	40,00	35,00	22,00	26,00	0,00	0,00
№ 44	95,00	51,00	108,00	120,00	78,00	48,00	59,00	6,00	28,00
№ 45	71,00	37,00	28,00	24,00	47,00	51,00	21,00	8,00	3,00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Середнє	78,07	53,53	41,07	46,87	36,20	49,73	45,67	11,60	12,93
Стандартна помилка середньої	9,49	11,16	8,23	10,59	9,08	6,54	7,68	2,95	3,17
Стандартне відхилення	36,77	43,22	31,87	41,02	35,18	25,34	29,74	11,41	12,26

Таблиця 21

Тест у циліндрі (загальний рух) для групи 3

Група 3	D-1	D7	D21	D30	D32	D44	D46	D58	D60
№ 1	51,00	14,00	12,00	59,00	18,00	29,00	52,00	46,00	50,00
№ 4	78,00	50,00	36,00	80,00	57,00	11,00	11,00	20,00	16,00
№ 6	52,00	32,00	54,00	51,00	19,00	0,00	11,00	28,00	30,00
№ 8	36,00	31,00	24,00	35,00	52,00	27,00	29,00	28,00	35,00
№ 10	20,00	16,00	3,00	27,00	7,00	7,00	9,00	7,00	5,00
№ 15	74,00	123,00	54,00	63,00	82,00	60,00	34,00	33,00	32,00
№ 16	83,00	15,00	10,00	61,00	13,00	12,00	7,00	18,00	11,00
№ 17	80,00	74,00	58,00	123,00	155,00	60,00	55,00	78,00	31,00
№ 22	53,00	38,00	54,00	44,00	32,00	5,00	4,00	63,00	74,00
№ 26	22,00	63,00	71,00	62,00	10,00	8,00	0,00	12,00	30,00
№ 29	85,00	85,00	49,00	61,00	46,00	4,00	5,00	23,00	4,00
№ 34	48,00	92,00	7,00	65,00	60,00	6,00	9,00	11,00	10,00
№ 36	32,00	65,00	10,00	71,00	46,00	39,00	41,00	73,00	49,00
№ 40	107,00	22,00	46,00	22,00	37,00	19,00	14,00	34,00	11,00
№ 43	103,00	23,00	23,00	44,00	28,00	0,00	0,00	11,00	12,00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Середнє	61,60	49,53	34,07	57,87	44,13	19,13	18,73	32,33	26,67
Стандартна помилка середньої	7,18	8,54	5,80	6,25	9,64	5,17	4,80	5,90	5,12
Стандартне відхилення	27,82	33,06	22,46	24,22	37,32	20,03	18,58	22,86	19,83

ЗСМА вело до значної гострої втрати сенсорно-рухової функції, яка відновлювалася частково, наближаючи до плато стабільної недостатності у всіх тварин до кінця 4-тижневого періоду перед лікуванням.

Усі групи (1-3) демонстрували типову відновну реакцію на викликану ЗСМА ішемію з нормальними оцінками 0 прямо перед хірургічним втручанням (доба -1) з наступною повною втратою функції (оцінка 12, передня кінцівка; 6, задня кінцівка) протягом 24 годин після закупорювання (доба 1). Під час наступних 4 тижнів, фази без лікування, оцінки передньої кінцівки і задньої кінцівки поліпшувалися приблизно до 5,5 і 3, відповідно, і наближалися до рівня плато відновлення (фіг. 3 і 4). У тесті на хитання тулуба тварини демонстрували менше ніж 5 відсотків хитань вправо через добу після хірургічного втручання і відновлювалися приблизно до 25 відсотків хитань вправо до кінця 4-тижневого періоду без лікування (фіг. 5). Хоча це не має значення, базові поведінкові вимірювання злегка поліпшувалися відносно рівнів до лікування під час періодів без лікарських засобів між фазами 1 і 2 і фазами 2 і 3. Це може бути обумовлено повільним триваючим ендogenous відновленням, ефектами натренованості повторюваними поведінковими оцінками і, можливо, ефектами перенесення лікування.

Усі тварини одержували кожне з лікувань до кінця дослідження. 4-AP вводили щуром два рази на добу (у цьому дослідженні й у дослідженні, представленою в прикладі 17). При часі напівжиття 1-1,5 години (Hayes et al., J. Clin. Pharmacol. 2003; 43:379-85) цей режим не підтримував довгострокові рівні сполуки в плазмі, але він допускав повторюваний щоденний вплив на тварин. Поведінкові оцінки здійснювали через 1 годину після дозування, щоб гарантувати достатній вплив під час оцінки, а тридобовий інтервал для кожної фази дозування міг допомагати адаптувати тварин до стресу від пероральної зондової годівлі перед проведенням поведінкових оцінок. Кров брали через 30 хвилин, щоб підтверджувати пов'язаний з дозою рівень далфампридину у тварин по завершенні поведінкової оцінки (таблиця 22). Слід зазначити, що неможливо зрівняти використані тут дози або одержувані концентрації в плазмі з тим, що очікується в пацієнтів, яких лікують складом з уповільненим вивільненням лікарського засобу, де фармакокінетичні показники сильно відрізняються. Також має місце затримка пікової концентрації, яку вимірюють у цереброспинальній рідині в порівнянні з такою у крові, що становить приблизно годину в людини (Donovan et al., Spinal Cord 2000; 38:7-15). Отже, концентрація 4-AP, яку досягають у центральній нервовій системі для даного рівня в плазмі, ймовірно буде значно меншою для перехідного піка в плазмі після зондової годівлі в порівнянні зі схожою концентрацією, підтримуваною протягом більш тривалого періоду часу.

Тест на розміщення передньої кінцівки показує ефект лікування, що чиниться на функцію передньої кінцівки. На фіг. 3 показано, що лікування з використанням або низької дози або високої дози 4-амінопіридину, через 4 тижні після ішемічного ушкодження головного мозку, ефективно для того, щоб поліпшувати функцію передньої кінцівки в щурів. На фіг. 3 також показано, що ефект залежить від дози. Цей ефект також є оборотним, оскільки він зменшується після відміни лікарського засобу.

Тест на розміщення задньої кінцівки показує ефект лікування, який чиниться на функцію задньої кінцівки. На фіг. 4A-D показано, що лікування з використанням або низької дози або високої дози 4-амінопіридину, через 4 тижні після ішемічного ушкодження головного мозку, ефективно для того, щоб поліпшувати функцію задньої кінцівки в щурів. На фіг. 4A-D також показано, що ефект є оборотним. Варто відзначити, що ефект залежить від дози, оскільки лікування з використанням більш високої дози веде до поліпшеної поведінкової оцінки, відносно лікування з використанням більш низької дози або наповнювача як контролю.

Тест на хитання тулуба демонструє ефект лікування, який чиниться на загальне володіння тілом. На фіг. 5 показано, що лікування з використанням або низької дози або високої дози 4-амінопіридину ефективно для того, щоб підвищувати процентну частку хитань вправо відносно всіх хитань у щурів, і, таким чином, ефективно для того, щоб поліпшувати один із симптомів ішемічного інсульту. Таким чином, на фіг. 5 показано, що 4-амінопіридин ефективний для того, щоб поліпшувати загальне володіння тілом у щурів. На фіг. 5 також показано, що цей ефект оборотний і залежить від дози.

Тваринні групи 1 (фіг. 3-5), які одержували 4-амінопіридин по 2 мг/кг під час першої фази дозування, показували значну позитивну динаміку в оцінках передньої кінцівки, задньої кінцівки і хитання тулуба в порівнянні з базовими оцінками до лікування (доба 28 у порівнянні з цілодобово 32; р-значення <0,05). Між фазами дозування 1 і 2 (період виведення, доба 33-42), ефекти, які чиняться на розміщення кінцівки, поверталися до майже базових рівнів. Під час другої фази дозування тварини в групі 1 одержували 4-амінопіридин по 0,63 мг/кг. Усі поведінкові оцінки значно поліпшувалися в порівнянні з оцінками під час виведення прямо перед дозуванням (доба 42 у порівнянні з цілодобово 46; р-значення <0,05), хоча вони і не

досягали того ж ступеня позитивної динаміки, як під час першої фази з більш високою дозою. Під час виведення між другою і третьою фазами (доба 47-56) поведінкові оцінки опускалися до рівня, схожого з базовими оцінками (доба 56). Тварини в цій групі одержували наповнювач під час третьої фази дозування і не показували зміни поведінкових оцінок у порівнянні з цілодобово безпосередньо перед дозуванням (на 56 добу).

Тваринні групи 2 (фіг. 3-5), які одержували 4-амінопіридин по 0,63 мг/кг під час першої фази дозування, показували значно поліпшені поведінкові оцінки у всіх вимірюваннях у порівнянні з базовими оцінками до лікування (доба 28 у порівнянні з цілодобово 32; p -значення $<0,05$). Між фазами дозування 1 і 2, хоча тварини не одержували лікарський засіб, ефекти, які робляться на поведінку, опускалися до рівнів, схожих з рівнями до фази дозування (доба 42). Під час фази дозування 2, тварини в цій групі одержували наповнювач і не демонстрували зміну в оцінках поведінкових тестів. У них функції залишалися на базовому рівні під час виведення між фазами 2 і 3 (доба 47-56). Тварини в цій групі одержували 4-амінопіридин по 2 мг/кг під час фази 3 дозування, а всі оцінки поведінкових тестів значно поліпшувалися в порівнянні з базовими оцінками до фази (доба 56 у порівнянні з цілодобово 60; p -значення $<0,05$).

Тварини в групі 3 (фіг. 3-5) мали результати, схожі з такими, що спостерігалися в групі 1 і 2 під час різних фаз лікування. Тварини одержували наповнювач під час фази 1. Зміни в якій-небудь поведінковій оцінці були відсутні, а тварини залишалися на цьому рівні функції протягом виведення між фазами 1 і 2. Лікування 4-амінопіридином по 2 мг/кг під час фази 2 і по 0,63 мг/кг під час фази 3 створювало значну позитивну динаміку розміщення кінцівки в порівнянні з оцінками під час відсутності лікарського засобу прямо перед кожною фазою (доба 42 у порівнянні з цілодобово 46 і доба 56 у порівнянні з цілодобово 60, відповідно; p -значення $<0,05$). Оцінки хитання тулуби поліпшувалися під час лікування високими дозами у фазі 2 (доба 42 у порівнянні з цілодобово 46; $p < 0,05$), але не змінювалися при лікуванні низькими дозами під час третьої фази лікування. Мало місце повернення до базової поведінки під час виведення між фазами 2 і 3 (доба 56).

Узяті весь разом, тварини реагували аналогічним чином на відповідне лікування, незалежно від порядку, у якому їх лікували. В усіх випадках найвища доза під час якої-небудь фази дозування вела до значної позитивної динаміки (p -значення $<0,05$) у порівнянні з наповнювачем і більш низькою дозою, і більш низька доза була статистично краще або виявляла тенденцію в напрямку значущості в порівнянні з наповнювачем, залежно від використовуваної статистичної моделі (дисперсійний аналіз або аналіз змішаних моделей, див. Статистичні способи, вище).

На додаток до щотижневої оцінки перед лікуванням, оцінки здійснювали два рази під час будь-якої заданої фази дозування (після першої і п'ятої доз). Відзначали легку позитивну динаміку між цими оцінками (наприклад, група 3, між цілодобово 30 і цілодобово 32, коли тварини одержували лікування наповнювачем). Це могло бути зумовлене адаптацією до стресу від пероральної зондової годівлі або, можливо, відбиває реакцію на навчання, оскільки тварини ознайомилися з тестами і передбачали їх. Цей ефект не спостерігали в дослідженні, представленому в прикладі 17 (див. група наповнювача, доба 56 і далі), де тварин тестували тільки один раз під час кожного з тридобових періодів дозування. Оскільки базовий рівень усе ще злегка поліпшений і оскільки не тестували всі можливі послідовності дозування, було неможливо визначати, що попередній вплив 4-АР привертає тварин до більшої або меншої реакції, коли дозували 4-АР на пізній фазі. Для того, щоб усунути цей можливий ефект перенесення від варіабельності порядку доз, дослідження, представлене в прикладі 17, організоване як дослідження зі збільшенням дози без періодів виведення.

Тест у циліндрі показує ефект лікування, який чиниться на аспекти загального володіння тілом, такі як симетрія і координація тіла. На фіг. 7 представлено, що лікування з використанням 4-амінопіридину є ефективним для того, щоб поліпшувати асиметрію використання кінцівок, що є результатом інсульту, за допомогою демонстрації збільшення процентної частки використання ослабленої передньої кінцівки відносно загального використання кінцівок у щурів. Таким чином, на фіг. 7 представлено, що 4-амінопіридин є ефективним для того, щоб поліпшувати симетрію і координацію тіла в щурів. На фіг. 7 також продемонстровано, що цей ефект є оборотним і залежить від дози.

На фіг. 9 представлено, що відмінності в обсязі інфаркту не спостерігали між групами 1-3. Зокрема, середній обсяг інфаркту (% контралатерального півкулі) не розрізнявся між якими-небудь із груп. Середній обсяг інфаркту (%) у групі 1 становив 45,0 ($\pm 1,8$), у групі 2 становив 41,4 ($\pm 2,3$) і в групі 3 становив 39,0 ($\pm 3,3$).

Рівні 4-амінопіридину в плазмі: зразки крові брали, коли тварини, що одержували лікування наповнювачем, мали рівні 4-амінопіридину нижче нижньої межі кількісного визначення для способу. Зразки, які відбирали, коли тварини одержували 4-амінопіридин, підтверджували вплив

у момент поведінкового тестування, відповідним чином пов'язаний з рівнем дози. Рівні 4-амінопіридину в плазмі представлені в таблиці 22.

Таблиця 22

Рівні 4-амінопіридину в плазмі

Група	Середній рівень 4-амінопіридину в плазмі (стандартна помилка), нг/мл		
	Фаза лікування		
	Фаза 1	Фаза 2	Фаза 3
Група 1 - Н, L, V	142,4 (6,7)	64,0 (2,3)	BLOQ*
Група 2 - L, V, Н	78,1 (10,3)	BLOQ*	144,1 (7,4)
Група 3 - V, Н, L	BLOQ*	128,6 (5,6)	61,8 (3,3)

*BLOQ= нижче нижньої межі кількісного визначення (<1,0 нг/мл)

Дані показують, що під час кожної окремої фази лікування й у цілому, лікування 4-амінопіридином вело до значної позитивної динаміки функції передньої кінцівки, задньої кінцівки і хитання тулуба. Крім того, декілька перехресних статистичних моделей, використаних авторами винаходу, показували, що висока доза була значно кращою ($p < 0,0001$ для тесту на розміщення кінцівки, і $p < 0,001$ для хитання тулуба), ніж і наповнювач як контроль і низьку дозу на узгодженій основі. Низька доза показувала або сильну тенденцію або досягала значущості для позитивної динаміки в порівнянні з наповнювачем як контролем. Додатково, оцінки під час другої оцінки в межах фази дозування були значно кращі, ніж перша оцінка на лікарському засобі. Таким чином, цей приклад демонструє значущу оборотну і залежну від дози позитивну динаміку сенсорно-рухової функції передньої кінцівки і задньої кінцівки в моменти часу, коли 4-АР знаходився на рівнях, що піддаються виявленню, у плазмі тварин. Дані тесту на хитання тулуба також указують на ефект залежності від дози, який чиниться на відновлення постуральної функції. Це може являти собою доказ ефектів, які чиняться на шляху в смугастому тілі, або, можливо, ефектів, які чиняться на підкірковій області білої речовини. Крім того, цей приклад демонструє зрозумілу і залежну від дози реакцію на лікування з використанням 4-АР у кожній групі і між групами в кожній фазі.

Крім того, результати на фіг. 3-8 показують, що триваюче лікування з використанням 4-амінопіридину може давати додаткову позитивну динаміку сенсорно-рухового поведінкового результату. Зокрема, поведінкові оцінки після введення множини доз 4-амінопіридину в середньому поліпшуються відносно поведінкових оцінок після однократної дози 4-амінопіридину.

Ці результати вказують на те, що лікування з використанням 4-амінопіридину є ефективним для того, щоб поліпшувати сенсорно-рухові функції в ссавців, які страждають на пов'язану з інсультом недостатність таких функцій. Ці результати також демонструють позитивну динаміку пов'язаної з інсультом сенсорно-рухової недостатності, коли лікування ініціюють під час хронічного періоду, при стабільній руховій недостатності, після події інсульту. Ґрунтуючись на цих даних, можна зробити висновок, що 4-амінопіридин значно поліпшує хронічну сенсорно-рухову недостатність після інсульту.

6.3 Приклад 3: Лікування ішемічного інсульту

Пацієнт приймається у медичну установу з ознаками і симптомами ішемічного інсульту. Пацієнта реваскуляризують з використанням tPA або іншої терапії для того, щоб відновити потік крові. Незважаючи на те, що потік крові відновлений, має місце деякий рівень ушкодження головного мозку. Через три доби після інсульту пацієнта оцінюють неврологічно і демонструють наявність вимірної сенсорно-рухової недостатності. Починаючи з доби 4, після доби 2 і після доби 3, цього пацієнта лікують з використанням 4-амінопіридину в дозі між 0,01 і 1,0 мг/кг на дозу, внутрішньовенно протягом від 10 доби до 3 місяців. Під час лікування і після лікування оцінюють сенсорно-рухову функцію.

6.4 Приклад 4: Лікування інсульту й одержуваного паралічу правої руки

Пацієнт приймається у відділення невідкладної допомоги з паралічем правої руки. Після оцінки і візуалізації, визначають, що пацієнт страждає на ішемічний інсульт. Пацієнт одержує tPA відповідно до схвалених способів, і відновлюють потік крові через тромбоз. Однак, через тиждень після лікування tPA, пацієнт має залишковий параліч правої руки, як вимірюють за допомогою стандартних неврологічних вимірювань рухової активності руки. Цього пацієнта

починають лікувати з використанням 4-амінопіридину 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21 добу; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижні; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 або 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 або 6,5 років або довше після епізоду інсульту (від 0,01 до 1,0 мг/кг, внутрішньовенно) один раз на тиждень протягом 4 тижнів. Позитивну динаміку функції руки періодично вимірює невролог або інший лікар з використанням стандартного неврологічного тестування, що включає динамометр і інше тестування на силу. Під час лікування і після лікування оцінюють сенсорно-рухову функцію правої руки.

6.5 Приклад 5: Лікування ішемічного інсульту

Пацієнт приймається у медичну установу з ознаками і симптомами ішемічного інсульту. У нього виявляють параліч лівої сторони. Пацієнт не надходить вчасно для реваскуляризуючої терапії. При клінічній оцінці знаходять, що відбулося деяке ушкодження головного мозку. Через три доби після інсульту пацієнта оцінюють неврологічно і виявляють наявність вимірної сенсорно-рухової недостатності. Цього пацієнта починають лікувати з використанням 4-амінопіридину 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21 добу; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижні; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 або 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 або 6,5 років або довше після епізоду інсульту в дозі між 0,01 і 1,0 мг/кг на дозу внутрішньовенно кожен день протягом чотирьох тижнів; після цього він одержує щотижневі дози протягом шести місяців. Він також одержує фізіотерапію. Під час лікування (наприклад, після 2 тижнів) і після лікування оцінюють сенсорно-рухову функцію лівої сторони.

6.6 Приклад 6: Лікування ішемічного інсульту

Пацієнт приймається у відділення невідкладної допомоги з паралічем лівої руки. Пацієнт повідомляє, що проблема з його рукою виникла "більше тижня назад". Після оцінки і візуалізації визначають, що пацієнт страждає на ішемічний інсульт. Пацієнт не одержує tPA. Після неврологічного огляду знаходять, що пацієнт має залишковий параліч лівої руки, як вимірюють за допомогою стандартних неврологічних вимірювань рухової активності руки; пацієнт також має сенсорну недостатність. Пацієнт відмовляється брати участь у фізіотерапії або трудовій терапії. Цього пацієнта починають лікувати з використанням 4-амінопіридину 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21 добу; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижні; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 або 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 або 6,5 років або довше після епізоду інсульту (від 0,01 до 1,0 мг/кг, внутрішньовенно) один раз на тиждень протягом 12 тижнів. Позитивну динаміку функції руки періодично вимірює невролог або інший лікар з використанням стандартного неврологічного тестування, що включає динамометр і інше тестування на силу. Під час лікування (наприклад, після 2 тижнів лікування) і після лікування оцінюють сенсорно-рухову функцію лівої руки.

6.7 Приклад 7: Лікування геморагічного інсульту

Пацієнт приймається у медичну установу з ознаками і симптомами, що відповідають ішемічному інсульту або крововиливу в мозок. Пацієнта стабілізують. При неврологічній оцінці знаходять, що виник деякий рівень ушкодження головного мозку. Через один тиждень після інсульту пацієнта знову оцінюють неврологічно і виявляють наявність вимірної сенсорно-рухової недостатності. Цього пацієнта починають лікувати з використанням 4-амінопіридину 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21 добу; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижні; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 або 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 або 6,5 років або довше після епізоду інсульту в дозі між 0,01 і 1,0 мг/кг щодня, внутрішньовенно протягом 10 діб, з наступним введенням цієї дози щотижня протягом 2 місяців, після чого все лікування переривають. Сенсорно-рухову функцію оцінюють (наприклад, після 1, 2, 3, 4, 5, 6 тижнів і/або 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяців після інсульту і/або від початку терапії).

6.8 Приклад 8: Лікування 4-амінопіридином пов'язаного з інсультом ушкодження, включаючи лікування в хронічному періоді

Критерії включення у вичерпне дослідження включають: дорослих, чоловіків і жінок, із клінічними ознаками ушкодження нервової системи.

Показання, що підлягають дослідженню:

Ішемічний інсульт з використанням тромболітиків,

Ішемічний інсульт без використання тромболітиків,
Геморагічний інсульт.

Діапазони доз, що підлягають дослідженню:

Від 0,001 мг/кг до 10,0 мг/кг на дозу.

5 Частоти доз, що підлягають дослідженню:

щодня,

через добу,

кожну четверту добу,

один раз на тиждень,

10 через тиждень,

один раз на місяць.

Режими зі змішаною періодичністю:

щодня протягом одного або двох тижнів і потім щотижня, раз на два тижні або щомісяця протягом частини дослідження, яка залишилася,

15 через добу протягом одного або двох тижнів і потім щотижня, раз на два тижні або щомісяця після цього.

Ініціація лікування, що підлягає дослідженню:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21 добу; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижні; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 або 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 або 6,5 років або довше після епізоду інсульту.

Тривалість лікування, що підлягає дослідженню:

лікування протягом 1, 2, 4, 10, 30 тижнів,

25 лікування протягом 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 місяців,

лікування протягом 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 років.

Функція, що підлягає дослідженню:

рухова функція руки,

рухова функція обличчя,

30 виживаність,

час повернення до роботи.

Відновлення вимірюють за допомогою стандартних неврологічних вимірювань.

Результати: при лікуванні, як описано вище, сенсорно-рухову функцію оцінюють у пацієнтів, яких лікували з використанням 4-амінопіридину, і в пацієнтів, яких лікували з використанням плацебо і способів, відомих у даній галузі, і порівнюють результати тестів.

35 В альтернативних варіантах здійснення досліджують комбінації менше, ніж усі приведені вище параметрів.

6.9 Приклад 9: Лікування 4-амінопіридином ішемічного інсульту з однобічною слабкістю і/або паралічем руки (без тромболізу)

40 Критерії включення: дорослі, чоловіки і жінки, ознаки інсульту, основані на втраті свідомості, дезорієнтації, утрудненнях мови, паралічі обличчя або кінцівки. Ішемічний інсульт підтверджували з використанням рентгенографічної візуалізації.

Відбирають пацієнтів з однобічною слабкістю і/або паралічем руки, що не є кандидатами на tPA (або інший тромболітик) або які раніше не одержували tPA з якої-небудь причини. Від пацієнтів і/або кого-небудь із правом підпису за пацієнтів отримують згоду.

45 Пацієнтів вводять у дослідження і рандомізують для прийому 4-амінопіридину або плацебо 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21 доба; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижні; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 або 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 або 6,5 років або довше після епізоду інсульту і починаючи як тільки вони приймаються у медичну установу, включаючи лікарню або кабінет лікаря, одержують діагноз, візуалізацію.

Для цього дослідження лікування ініціюють між 1 годиною і 7 добою після ушкодження.

55 Лікування продовжують протягом 3 місяців з дозуванням через добу протягом 1 тижня і потім щотижня протягом іншої частини періоду лікування. Пацієнтам дають дози по від 0,0001 до 1,0 мг на кг, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно.

Відновлення вимірюють за допомогою стандартних неврологічних вимірювань сенсорно-рухової активності руки через тиждень протягом усієї тривалості дослідження.

Результати: при лікуванні, як описано вище, функцію руки оцінюють у пацієнтів, яких лікували з використанням 4-амінопіридину, і пацієнтів, яких лікували з використанням плацебо і способів, відомих у даній галузі, і порівнюють результати тестів.

6.10 Приклад 10: Лікування 4-амінопіридином інсульту при однобічному паралічі лицьового нерва без використання тромболітиків

Відбирають тих пацієнтів з однобічним паралічем лицьового нерва, які не одержували або не могли одержувати тромболітики. Функцію оцінюють за допомогою способів, відомих у даній галузі, через тиждень під час 3-місячного періоду дозування. Від пацієнтів і/або кого-небудь із правом підпису за пацієнтів отримують згоду.

Пацієнтів вводять у дослідження і рандомізують для прийому 4-амінопіридину або плацебо. Лікування ініціюють на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21 добу; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижню; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 або 66 місяці; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 або 6,5 роки або довше після епізоду інсульту. Лікування продовжують протягом 3 місяців з дозуванням через добу протягом 1 тижня і потім щотижня протягом іншої частини періоду лікування. Пацієнтам дають дози по від 0,0001 до 1,0 мг на кг, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно.

Результати: при лікуванні, як описано вище, рух обличчя оцінюють у пацієнтів, яких лікували з використанням 4-амінопіридину, і пацієнтів, яких лікували з використанням плацебо; порівнюють результати тестів.

6.11 Приклад 11: Лікування ішемічного інсульту 4-амінопіридином (з використанням тромболізу)

Критерії включення: дорослі, чоловіки і жінки, ознаки інсульту, основані на втраті свідомості, дезорієнтації, утрудненні мови, паралічі обличчя або кінцівки. Ішемічний інсульт підтверджують за допомогою рентгенографічної візуалізації.

Відбирають пацієнтів з однобічною слабкістю і/або паралічем руки, яких лікували з використанням tPA або іншого тромболітика. Від пацієнтів і/або кого-небудь із правом підпису за пацієнтів отримують згоду.

Пацієнтів вводять у дослідження і рандомізують для прийому 4-амінопіридину або плацебо, починаючи як тільки вони приймаються у медичну установу, виконують постановку діагнозу і візуалізацію.

Лікування ініціюють 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21 добу; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижні; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 або 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 або 6,5 років або довше після епізоду інсульту. Лікування продовжують протягом 3 місяців з дозуванням через добу протягом 1 тижня і потім щотижня протягом іншої частини періоду лікування. Пацієнтам дають дози по від 0,0001 до 1,0 мг на кг, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно.

Відновлення вимірюють за допомогою стандартних неврологічних вимірювань сенсорно-рухової активності руки через тиждень протягом усієї тривалості дослідження.

Результати: при лікуванні, як описано вище, функцію руки в пацієнтів, яких лікували з використанням 4-амінопіридину, вимірюють за допомогою способів, відомих у даній галузі і порівнюють з такою у пацієнтів, яких лікували з використанням плацебо.

6.12 Приклад 12: Лікування 4-амінопіридином інсульту з дизартрією без тромболітиків

Відбирають пацієнтів з дизартрією, що не одержували або не могли одержувати тромболітики. Функцію оцінюють за допомогою способів, відомих у даній галузі, через тиждень під час 3-місячного періоду дозування. Від пацієнтів і/або кого-небудь із правом підпису за пацієнтів отримують згоду.

Пацієнтів вводять у дослідження і рандомізують для прийому 4-амінопіридину або плацебо. Лікування ініціюють 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21 добу; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижні; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 або 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 або 6,5 років або довше після епізоду інсульту. Лікування продовжують протягом 3 місяців з дозуванням через добу протягом 1 тижня і потім щотижня протягом іншої частини періоду лікування. Пацієнтам дають дози по від 0,0001 до 1,0 мг на кг, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно.

Результати: при лікуванні, як описано вище, недостатність мови через дизартрію в пацієнтів, яких лікували з використанням 4-амінопіридину, оцінюють з використанням способів, відомих у даній галузі, і порівнюють з такою у пацієнтів, яких лікували з використанням плацебо.

6.13 Приклад 13: Лікування 4-амінопіридином пацієнтів з дизартрією (з використанням

тромболітиків)

Критерії включення: дорослі, чоловіки і жінки, ознаки інсульту, основані на втраті свідомості, дезорієнтації, утрудненні мови, паралічі обличчя або кінцівки. Ішемічний інсульт підтверджують з використанням рентгенографічної візуалізації. Відбирають пацієнтів з дизартрією, які не

5 одержують тромболітики.

Лікування ініціюють 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21 добу; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижні; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 або 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 або 6,5 років або

10 довше після епізоду інсульту. Лікування продовжують протягом 3 місяців з дозуванням через добу протягом 1 тижня і потім щотижня протягом іншої частини періоду лікування. Пацієнтам дають дози по від 0,0001 до 1,0 мг на кг, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно.

Функцію оцінюють за допомогою способів, відомих у даній галузі, через тиждень під час 3-місячного періоду дозування.

15 Результати: при лікуванні, як описано вище, оцінюють і порівнюють недостатність мови через дизартрію в пацієнтів, яких лікували з використанням 4-амінопіридину, і пацієнтів, яких лікували з використанням плацебо.

6.14 Приклад 14: Лікування 4-амінопіридином пацієнтів з геморагічним інсультom

20 Критерії включення: дорослі, чоловіки і жінки, ознаки інсульту, основані на втраті свідомості, дезорієнтації, утрудненні мови, паралічі обличчя або кінцівки. Геморагічний інсульт підтверджували з використанням рентгенографічної візуалізації. Від пацієнтів і/або кого-небудь із правом підпису за пацієнтів отримують згоду.

Відбирають пацієнтів з однобічною слабкістю руки.

25 Пацієнтів вводять у дослідження і рандомізують для прийому 4-амінопіридину або плацебо, починаючи як тільки вони приймаються у медичну установу, включаючи лікарню або кабінет лікаря, одержують діагноз, візуалізацію і згоду.

30 Лікування ініціюють 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21 добу; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижні; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 або 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 або 6,5 років або довше після епізоду інсульту. Лікування продовжують протягом 3 місяців з дозуванням через добу протягом 1 тижня і потім щотижня протягом іншої частини періоду лікування. Пацієнтам дають дози по від 0,0001 до 1,0 мг на кг, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно.

35 Відновлення вимірюють за допомогою стандартних неврологічних вимірювань сенсорно-рухової активності руки через тиждень протягом усієї тривалості дослідження.

Результати: при лікуванні, як описано вище, функцію руки в пацієнтів, яких лікували з використанням 4-амінопіридину, вимірюють за допомогою способів, відомих у даній галузі, і порівнюють з такою у пацієнтів, яких лікували з використанням плацебо.

6.15 Приклад 15: Лікування 4-амінопіридином пацієнтів з геморагічним інсультom

40 У людини ефекти введення однократної дози або множинних добових доз 4-АР при рівні дози 0,05 і 0,1, які чиняться на функціональний результат після тромботичного інсульту оцінюють з використанням протоколу, приведенного нижче.

Ціль: оцінювати ефективність і безпеку перорально або 4-АР, які внутрішньовенно вводяться, при хронічному ішемічному інсульті.

45 Дизайн: багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, із плацебо як контроль дослідження безпеки й ефективності.

Критерії включення: пацієнти з ішемічним інсультom і слабкістю кінцівки і повна функціональна незалежність до інсульту.

50 Критерії виключення: пацієнти з тяжкою хворобою й очікуваною тривалістю життя менше ніж 6 місяців, відоме тяжке ниркове порушення, відоме поточне зловживання або залежність від спирту або заборонених лікарських засобів. Виключають пацієнтів з геморагічним інсультom.

55 Участь пацієнтів: пацієнтів рандомізують для прийому однократної дози 4-АР або плацебо, або 2-тижневої добової дози 4-АР або плацебо, починаючи 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21 доби; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 тижні; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 48, 54, 60 або 66 місяців; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 або 6,5 років або довше після епізоду інсульту. Зразки крові брали в кілька моментів часу після лікування з використанням 4-АР для того, щоб визначати концентрації лікарського засобу в плазмі приблизно в момент оцінки результату сенсорно-рухової функції.

Первинний результат: загальне відновлення і відновлення сенсорно-рухової функції на 2 добу (одна доза) або через 2 тижні (множина доз) після лікування вимірюють за допомогою модифікованої шкали Ренкіна і шкали NIH.

5 При лікуванні з використанням 4-AP, сенсорно-рухову функцію в пацієнтів з інсультом після одного або множини уведень вимірюють і в порівнянні з базовою функцією і лікуванням з використанням плацебо.

6.16 Приклад 16: Дослідження таблеток далфампридину 10 мг із тривалим вивільненням у суб'єктів із хронічною недостатністю після ішемічного інсульту

6.16.1 СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

10 Наступні скорочення і спеціальні терміни використовують у протоколі цього дослідження:

Скорочення або спеціальний термін	Пояснення
ADL	Активність у повсякденному житті
AE	Небажане явище
AST	Аспартатамінотрансфераза
BDI	Шкала оцінки депресії Бека
BMI	Індекс маси тіла
BUN	Азот сечовини крові
C	Градус Цельсія
CFB	Зміна відносно базового рівня
CGI	Загальне враження клініциста
CP	Церебральний параліч
CRF	Індивідуальна реєстраційна карта
EOS	Пароксизм із раннім початком
ER	Тривале вивільнення
F	Градус Фаренгейта
FAP	Повний аналіз популяції
FIM	Міра функціональної незалежності
FMA	Оцінка по Fugl-Meyer
GCP	Належна клінічна практика
HDPE	Поліетилен високої густини
HEENT	Голова вуха ока ніс горло
ICH	Міжнародна конференція по гармонізації
IEC	Незалежний комітет з етики
IND	Новий досліджуваний лікарський засіб
INN	Міжнародне непропріетарна назва
IRB	Інститутська наглядова рада
LOS	Пароксизм із пізнім початком
LEMMT	Ручне м'язове тестування нижньої кінцівки
мг	Міліграм
MRI	Магнітно-резонансна візуалізація
MS	Розсіяний склероз
MSWS-12	Шкала для ходіння при розсіяному склерозі з 12 пунктів
PPP	Популяція по протоколі
RBC	Червона клітина крові
SAE	Серйозне небажане явище
SGI	Загальне враження суб'єкта
SSRI	Інгібітори зворотного захоплення серотоніну
T25FW	Ходьба на 25 футів на час
TMS	Транскраніальна магнітна стимуляція
UPT	Дослідження сечі на вагітність
US	США
USAN	Прийнята в США назва
UTI	Інфекція сечових шляхів
WBC	Біла клітина крові

6.16.2 ЦІЛІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення ефектів далфампридину-ER 10 мг (тобто, склад 10 мг 4-амінопіридину з уповільненим вивільненням), що вводили два рази на добу приблизно через 12 годин, які чиняться на наступні клінічних функцій:

- Швидкість ходьби, як вимірюють за допомогою тесту на ходьбу на 25 футів на час (T25FW),
- Спритність руки, як вимірюють за допомогою тесту з коробкою і блоками,
- Сила руки, як вимірюють за допомогою тесту на хапання і тесту на щипання,
- Рухова і сенсорна функція, як вимірюють за допомогою оцінки по Fugl-Meyer (FMA),
- Необов'язково, спастичність верхньої кінцівки, як вимірюють за допомогою шкали оцінки неїздздатності (DAS),
- Допомога, необхідна для того, щоб здійснювати активність у повсякденному житті (ADL), за допомогою шкали міри функціональної незалежності (FIM),
- Шкала загального враження суб'єкта (SGI),
- Шкала загального враження клініциста (CGI),
- Необов'язково, депресія, як вимірюють за допомогою шкали оцінки депресії Бека (BDI) (щоб виключати тяжку депресію).

6.16.3 ПЛАН ДОСЛІДЖЕННЯ

Це дослідження далфампридину-ER 10 мг, що приймали два рази на добу, приблизно через 12 годин, у суб'єктів із хронічною стабільною сенсорно-руховою недостатністю після ішемічного інсульту. Дослідження планують як подвійне сліпе перехресне дослідження з двох періодів із плацебо як контролем. Його проводять у декількох місцях, заплановано 66 суб'єктів. Тривалість дослідження 8 тижнів включає 2-тижневий період скринінгу, 2 тижні лікування в першому періоді, 1-тижневий період виведення, 2 тижні лікування в другому періоді і після лікування 1-тижневий супровід по телефону. Моніторинг небажаних явищ здійснюють протягом всього дослідження. Додатково, короткий фізикальний огляд і вимірювання показників життєдіяльності здійснюють під час кожного періоду дослідження для того, щоб оцінювати потенційні зміни відносно базового рівня. Також проводять набір функціональних і суб'єктивних клінічних оцінок, описаних нижче.

Після одержання інформованої згоди суб'єкта, при скринінговому відвідуванні визначають придатність (відвідування 1) за допомогою вивчення медичного анамнезу, результатів попередньої візуалізації головного мозку, хімічних тестів SMA-12, включаючи оцінку кліренсу креатиніну, аналіз сечі і дослідження сечі на вагітність (UPT) у жінок з можливістю вагітності. Шкалу оцінки депресії Бека (BDI) застосовують для того, щоб виключати тяжку депресію. Також при скринінгу застосовують вимірювання швидкості ходьби (T25FW), спритності руки (коробки і блоки), сили руки (тести на хапання і щипання), рухової функції верхніх і нижніх кінцівок (FMA), рухової спастичності верхньої кінцівки (DAS) і допомоги, необхідної для того, щоб здійснювати активність у повсякденному житті (FIM). Період скринінгу (від доби -14 до доби -1) завершують при відвідуванні 2, що позначає початок періоду 1 для придатних суб'єктів.

При відвідуванні 2 (доба 1) суб'єктів рандомізують у співвідношенні 2:1 в одну з двох сліпих послідовностей лікування: плацебо з наступним далфампридином-ER (послідовність А) або далфампридин-ER з наступним плацебо (послідовність В). Застосовують ті ж клінічні оцінки, як при попередньому відвідуванні. Суб'єктів відпускають додому з запасом приписаного їм лікування на один тиждень. Вони одержують інструкцію приймати першу дозу в цей вечір і одну дозу приблизно кожні 12 годин до ранку їхнього наступного відвідування. У них буде два додаткові відвідування з інтервалами в один тиждень під час цього періоду: відвідування 3 (доба 8) і відвідування 4 (доба 15). У кожне з цих відвідувань здійснюють схожу панель клінічних оцінок, доповнюючи загальним враженням суб'єкта (SGI) і загальним враженням клініциста (CGI). Детальний режим оцінок при кожному відвідуванні див. у таблиці 23. Новий запас досліджуваного продукту видають по завершенні дослідницьких процедур при відвідуванні 3.

Після завершення дослідницьких процедур при відвідуванні 4, що являє собою кінець періоду 1, починають тижневий період виведення, під час якого всі суб'єкти приймають плацебо. Суб'єктів відпускають додому з запасом однобічного сліпого плацебо і дають їм інструкції приймати свою першу дозу ввечері й одну дозу приблизно кожні 12 годин до ранку їхнього наступного відвідування.

Відвідування 5 (доба 22) означає початок періоду 2 дослідження для обох груп. Під час цього відвідування суб'єкти мають новий набір клінічних оцінок, після яких вони починають своє перехресне лікування відповідно до послідовності, установлені для кожної групи. Схожий набір оцінок здійснюють під час двох додаткових щотижневих відвідувань протягом цього періоду: відвідування 6 (доба 29) і відвідування 7 (доба 36). Досліджуваний продукт видають по завершенні дослідницьких процедур при кожному відвідуванні, за винятком відвідування 7, кінця періоду 2. Інструкції з дозування є такими ж, як при попередніх відвідуваннях.

Супровідне відвідування по телефону, відвідування 8 (доба 43), відбувається тижнем пізніше, щоб оцінювати небажані явища. Участь у дослідженні завершують після супровідного дзвінка.

5 Суб'єкти одержують інструкції дотримуватися режиму дозування, спрямованого на прийом ранкової дози досліджуваного продукту за 2 години до початку запланованих оцінок дослідження під час відвідувань для оцінки лікування (відвідування 3, 4, 6 і 7), щоб відповідати приблизній піковій концентрації далфампридину-ER у плазмі.

10 Для того щоб здійснювати моніторинг дотримання лікування, зразки крові одержують для визначення концентрації досліджуваного лікарського засобу в плазмі при усіх відвідуваннях клініки після скринінгового відвідування.

План дослідження відображений графічно на фіг. 10. Розклад процедур дослідження з відвідувань представлений у таблиці 23, а опису процедур можна знайти нижче.

Таблиця 23

Розклад оцінок

		Період 1				Виве- дення	Період 2			
Процедура	Скринінг	Плацебо або далфампридин-ER				Плацебо	Плацебо або далфампридин-ER			Супро- відний дзвінок
	відвіду- вання 1	відвіду- вання 2	відвіду- вання 3	відвіду- вання 4		відвіду- вання 5	відвіду- вання 6	відвіду- вання 7	відвіду- вання 8	
	доба -14	доба 1 ¹	доба 8±1	доба 15±1		доба 22 ¹ ±1	доба 29± 1	доба 36± 1	доба 43±1	
Підписана інформована згода	X									
Критерії включення/ виключення	X									
Медичний анамнез	X									
Дослідження знайденого при попередній візуалізації (сканування MRI/CAT) для того, щоб підтверджувати ішемічний інсульт	X									
Фізикальне дослідження, що включає показники життєдіяльності ²	X	X	X	X		X	X	X		
Супутні лікарські засоби/терапія	X	X	X	X		X	X	X		
SMA-12 ³	X			X				X		
Аналіз сечі ^{3, 4}	X									
Дослідження сечі на вагітність ³	X	X								
Рандомізація		X								
SGI			X	X		X	X	X		
T25FW	X	X	X	X		X	X	X		
Коробка і блоки ⁵	X	X	X	X		X	X	X		
Тести на хапання і щипання ⁶	X	X	X	X		X	X	X		
FMA	X	X	X	X		X	X	X		
DAS	X	X	X	X		X	X	X		
FIM	X	X	X	X		X	X	X		
CGI			X	X		X	X	X		
BDI	X	X		X		X		X		
Концентрація далфампридину в плазмі ³		X	X	X		X	X	X		
Дослідження АЕ	X	X	X	X		X	X	X	X	
Видача досліджуваного продукту ⁷		X	X	X		X	X			
Облік лікарського засобу			X	X		X	X	X		

Розклад оцінок

		Період 1				Виведення	Період 2			
Процедура	Скринінг	Плацебо або далфампридин-ER				Плацебо	Плацебо або далфампридин-ER			Супровідний дзвінок
	відвідування 1	відвідування 2	відвідування 3	відвідування 4		відвідування 5	відвідування 6	відвідування 7	відвідування 8	
	доба -14	доба 1 ¹	доба 8±1	доба 15±1		доба 22 ¹ ±1	доба 29± 1	доба 36± 1	доба 43±1	
Кінцева оцінка стану ⁸									X	

¹Усі вимірювання виконують до початку першого лікування на добу 1 і початку перехресного на добу 22.

²Повний фізикальний, ріст і маса тільки при скринінгу; короткий фізикальний при наступних відвідуваннях.

³Усі зразки варто одержувати після виконання функціональних клінічних оцінок.

⁴Якщо результат є позитивним, необхідна підтверджуюча культура.

⁵Тестувати кожну руку, що веде руку першої.

⁶Три випробування для кожної руки в тесті на хапання, щипок кінчиками пальців, тримання ключа і долонних тестів.

⁷Видати тижневий запас досліджуваного продукту й інструктувати суб'єкта приймати одну дозу приблизно кожні 12 годин вдома, почавши у вечір відвідування.

⁸Супровідне відвідування по телефону для того, щоб оцінювати небажані явища.

6.16.4 ВІДБІР І ВИДАЛЕННЯ СУБ'ЄКТІВ

(а) Критерії включення

Суб'єктів можна включати в дослідження, якщо вони відповідають усім наступним критеріям:

- 5 1. Історія стабільної сенсорно-рухової недостатності через ішемічний інсульт, як підтверджує оцінювач за допомогою знахідок при попередній візуалізації (сканування MRI/CT).
2. ≥6 місяців після інсульту.
3. Чоловік або жінка у віці від 18 до 85 років включно.
4. Індекс маси тіла (BMI) у діапазоні 18,0-35 кг/м² включно.
- 10 5. Відсутність попереднього використання Амруга, далфампридину, фампридину або 4-амінопіридину (4-AP).
6. Достатня здатність ходити, щоб виконати T25FW при скринінговому відвідуванні і при кожному іншому відвідуванні, при необхідності.
7. Оцінка рухової функції нижньої кінцівки по Fugl-Meyer <27.
- 15 8. Здатність здійснювати всі необхідні процедури в дослідженні.
9. Достатня когнітивна здатність для того, щоб надати інформовану згоду, як визначає оцінювач.
10. Стабільний режим супутньої лікарської терапії в межах 4 тижнів скринінгового відвідування.

(b) Критерії виключення

Суб'єкти, що відповідали яким-небудь з наступних критеріїв виключення, не можуть брати участі у дослідженні:

1. Сексуально активна жінка з можливістю дітородіння, яку не стерилізували хірургічно, менше ніж два роки після менопаузи або не використовує ефективний спосіб контролю народжуваності.
2. Вагітність або годування грудьми.
3. Історія пароксизмів, за винятком простих фебрильних нападів.
4. Помірна або тяжка ниркова недостатність, як визначено за допомогою обчисленого кліренсу креатиніну <50 мл/хвилину з використанням рівняння Кокрофта-Голта.
- 30 5. Ознаки активної інфекції сечових шляхів (UTI) при скринінговому відвідуванні або в межах 4 тижнів до скринінгового відвідування.
6. Ініціація режиму прописаних лікарських засобів або терапії в межах чотирьох тижнів до скринінгового відвідування і/або можлива зміна режиму супутнього лікарського засобу або супутньої терапії під час ходу дослідження.
- 35 7. Ініціація баклофену або тизанидіну в межах чотирьох тижнів перед скринінговим відвідуванням або яка-небудь зміна схеми дозування в межах чотирьох тижнів перед скринінговим відвідуванням.

8. Ініціація інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (SSRI) у межах 3 місяців перед скринінговим відвідуванням або яка-небудь зміна схеми дозування в межах 3 місяців перед скринінговим відвідуванням.

5 9. Використання ботулінічного токсину в межах двох місяців перед скринінговим відвідуванням.

10. Історія зловживання лікарським засобом або спиртом в межах останнього року.

11. Ортопедичні хірургічні процедури на якій-небудь з кінцівок у межах останніх 6 місяців.

12. Суб'єкт має аномальне лабораторне значення, що, на думку оцінювача, має клінічну значущість і має потенціал впливу на здатність суб'єкта безпечно завершити дослідження.

10 13. Нестабільна стенокардія, неконтрольована гіпертензія або яка-небудь інша значна серцево-судинна аномальність, як порохує оцінювач

14. Важка депресія, як показує оцінка >30 по шкалі оцінки депресії Бека (BDI)

15 15. Який-небудь інший медичний стан, на думку оцінювача, що буде перешкоджати проведенню дослідження або інтерпретації результатів дослідження.

16 16. Участь у дослідницькому інтервенційному випробуванні в межах чотирьох тижнів перед скринінговим відвідуванням.

17. Діагноз розсіяний склероз.

(с) Критерії видалення суб'єктів

Критерії видалення, які не є обов'язковим, включають одну або декілька з наступних причин:

20 - Суб'єкт зазнає небажане явище (таке як пароксизм).

- Вагітність.

- Суб'єкт не дотримується протоколу.

- Суб'єкта неможливо супроводжувати.

25 - Суб'єкт зловживає спиртом або лікарськими засобами або більше не відповідає іншим критеріям придатності.

6.16.5 ЛІКУВАННЯ СУБ'ЄКТІВ

(а) Лікування, яке вводиться

Кожен суб'єкт одержує 28 доз (А) далфампридину-ER 10 мг, і 42 дози (В) плацебо (включаючи 14 доз під час періоду виведення плацебо). Таблетки приймають вдома, з водою.

30 Порядок лікування визначають, як описано нижче, у розділі (b).

Досліджуваний продукт видають суб'єкту при відвідуваннях 2, 3, 4, 5 і 6, після завершення оцінок. Суб'єктів інструктують приймати першу дозу у вечір відвідування, а наступну дозу на наступний ранок, приблизно 12 годинами пізніше. Суб'єктів інструктують продовжувати дозування кожні 12 годин у моменти, які узгоджені настільки, наскільки можливо. Суб'єктам говорять, що вони не повинні заповнювати пропущені дози.

35 Остання доза з кожного виданого запасу являє собою дозу, яку приймають у ранок наступного запланованого відвідування. Суб'єктів інструктують дотримуватися режиму дозування, спрямованого на прийом ранкової дози досліджуваного продукту за 2 години до початку запланованих оцінок дослідження під час відвідувань для оцінки лікування: відвідування 3, 4, 6 і 7.

(b) Спосіб присвоєння суб'єкта групі лікування

Суб'єктів рандомізують при відвідуванні 1 в одну з двох сліпих послідовностей лікування (А або В) у співвідношенні 2:1, відповідно, згідно з рандомізацією, виконаною перед початком дослідження:

45 А: плацебо, потім далфампридин-ER

В: далфампридин-ER, потім плацебо

(с) Маскування

Уведення лікарського засобу є подвійним сліпим, що означає, що послідовність лікування не відома суб'єкту або персоналу місця дослідження.

50 Період виведення є однобічним сліпим, що означає, що персонал місця дослідження, але не суб'єкт, знає, що протягом цього періоду вводять плацебо.

(d) Дотримання лікування

Суб'єктів стимулюють приймати всі дози, як запропоновано. Моніторинг дотримання лікування здійснюють через опис числа таблеток у повернутих пляшках, і за допомогою узяття зразків крові для визначення концентрації далфампридину в плазмі під час кожного періоду лікування. Будь-які причини недотримання документують.

55 (е) Попередні і супутні лікарські засоби

Наступні лікарські засоби виключають протягом усієї тривалості дослідження, і також протягом деякого періоду часу перед дослідженням, з метою підтримки стабільних симптомів:

- Баклофен або тизанідин, які ініціюють або дозу якого модифікують менше ніж за чотири тижні до скринінгового відвідування.

- SSRI, який ініціюють або дозування якого модифікують менше ніж за 3 місяці до скринінгового відвідування.

5 - Ботулінічний токсин, який вводять менше ніж за два місяці до скринінгового відвідування.

- Інші рецептурні препарати (або терапію), які ініціюють або змінюють менше ніж за 4 тижні до скринінгового відвідування.

Зміни супутнього лікування не здійснюють під час дослідження, за винятком вимог безпеки суб'єкта.

10 6.16 ОПИС ДОСЛІДЖУВАНОВОГО ПРОДУКТУ

Активний: використовують комерційний лікарський засіб. Таблетки AMPYRA (далфампридин) із тривалим вивільненням являють собою від білих до білястих, двовипуклі, овальної форми, покриті плівкою, неподільні таблетки з плоскою кромкою, із гравіюванням "A10" на одній стороні, що містять 10 мг далфампридину. Неактивні інгредієнти складаються з колоїдного діоксиду кремнію, гідроксипропілметилцелюлози, стеарату магнію, мікрокристалічної целюлози, поліетиленгліколю і діоксиду титану.

Плацебо: таблетки плацебо ідентичні по зовнішньому вигляді таблеткам AMPYRA і містять ті ж неактивні інгредієнти.

20 6.16.7 ПРОЦЕДУРИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У наступних розділах описані базові і клінічні функціональні вимірювання, які одержують у цьому дослідженні. Деталізований розклад процедур по відвідуваннях дослідження наданий нижче і коротко викладений в таблиці 23.

Перед тим як приступати до якої-небудь процедури дослідження, суб'єкти повинні надавати підписану інформовану згоду.

25 (a) Концентрація далфампридину в плазмі

Зразки крові для визначення концентрації далфампридину в плазмі одержують після виконання усіх функціональних клінічних оцінок. Ціль цих вимірювань полягає в оцінці дотримання лікування. Мінімум 7 мл цільної крові беруть у відповідним чином марковані гепаринові пробірки і зберігають на холоді (тобто, на вологому льоді) до центрифугування. Негайно після узяття пробірку центрифугують на низькій швидкості і приблизно 3 мл плазми переносять з кожного зразка в марковану пробірку. Плазму зберігають при -20 °C, поки не буде потрібно відправлення в центральну лабораторію. У цей момент заморожені зразки плазми збирають разом і посилають у захищеному контейнері, на сухому льоді, протягом ночі за допомогою експрес-доставки в спеціалізовану центральну лабораторію.

35 (b) Клінічні оцінки

Ходьба на 25 футів на час (T25FW)

Тест T25FW являє собою кількісну міру функції ходьби. Суб'єкта інструктують йти якнайшвидше від одного кінця до іншого кінця чітко маркованої 25-футової траєкторії без перешкод. T25FW здійснюють відповідно до докладних інструкцій, наданих при введенні і посібника з оцінки, опублікованого в National Multiple Sclerosis Society (Fischer J, et al, National Multiple Sclerosis Society. 2001; 1-410). Суб'єкт стає мисками взуття на марковану стартову лінію, а відлік часу починають, коли яка-небудь частина взуття суб'єкта перетинає лінію. Відлік часу закінчують, коли яка-небудь частина взуття суб'єкта перетинає марковану фінішну лінію. Час реєструють у секундах і округлюють до найближчої десятої секунди з використанням секундоміра, передбаченого для цього дослідження. Завдання дають знову, з періодом відпочинку максимум п'ять хвилин, передбаченим між двома випробуваннями, у вигляді ходьби суб'єкта назад на ту ж відстань. Якщо необхідно, суб'єкт може використовувати прийнятний допоміжний пристрій. Суб'єкта потрібно інструктувати підтримувати свою нормальну активність без репетицій або практичних мір для того, щоб нечесно поліпшувати свої оцінки між відвідуваннями. При кожній оцінці прикладають усі зусилля для того, щоб використовувати те ж тестове приміщення і ту ж позначену область для T25FW. Можливість зовнішніх відволікаючих факторів зводять до мінімуму, наскільки можливо.

Нормативні дані для швидкості ходьби доступні (Bohannon R., Age and Ageing. 1997; 26: 15-19). Для суб'єктів у віці ≥ 18 років і < 20 років використовують нормативні дані для 20s декадної вікової групи.

Тест із коробкою і блоками

Тест із коробкою і блоками (Mathiowetz V, et al, Am J Occup Ther. 1985; 36(6): 386-391) використовують як ефективну і надійну міру спритності руки. Суб'єкта інструктують швидко збирати блоки по одному за раз на одній стороні коробки, переносити кожен блок через розділення на іншу сторону коробки і кидати його. Початково тест розробляли для того, щоб

оцінювати сукупну спритність руки дорослих з церебральним паралічем. Дані для нормальних дорослих доступні (Bohannon R., Age i Ageing. 1997; 26: 15-19). Для суб'єктів у віці ≥ 18 років і < 20 років використовують нормативні дані для вікової групи від 20 до 24 років.

Тест із коробкою і блоками узгоджено здійснюють до тестів на щипання і хапання для того, щоб мінімізувати ефекти стомлення. Тестують як ведучу, так і не ведучу руку, починаючи з ведучої руки.

Сила руки в тестах на хапання і щипання

Тест на хапання (Mathiowetz V, et al, Arch Phys Med Rehabil. 1985; 66:69-72) використовують як просту, ефективну і надійну міри для того, щоб ідентифікувати проблеми із силою руки, щоб виявляти зміну, що може бути результатом програми трудової терапії, перебігу захворювання або ушкодження або показувати співвідношення сили пацієнта і загальної популяції. Силу руки вимірюють з використанням динамометра.

Тести на щипання (Mathiowetz V, et al, Arch Phys Med Rehabil. 1985; 66:69-72) використовують як просту, ефективну і надійну міру для того, щоб ідентифікувати проблеми із силою щипання, щоб виявляти зміну, яка може бути результатом програми трудової терапії, перебігу захворювання або ушкодження або показувати співвідношення сили пацієнта і загальної популяції. Він має три компоненти, щипок кінчиками пальців, щипок із ключем і долонний щипок. Силу щипання вимірюють з використанням приладу для вимірювання сили щипка.

Щораз, коли їх вимірюють, мають місце три випробування для кожної руки в тесті на хапання, тестах щипка кінчиками пальців, щипка з ключем і долонним щипком.

Нормативні дані по тестах на хапання і щипання в дорослих доступні (Mathiowetz V, et al, Arch Phys Med Rehabil. 1985; 66:69-72). Для суб'єктів у віці ≥ 18 років і < 20 років використовують нормативні дані для вікової групи від 20 до 24 років.

Оцінка по Fugl-Meyer (FMA)

FMA являє собою основу на продуктивності оцінку недостатності, яку розробляли для того, щоб оцінювати рухову функцію, рівновагу, чутливість і функціонування суглобів у пацієнтів з геміплегією після інсульту (Fugl-Meyer AR, et al, Scand J Rehabil Med. 1975; 7(1): 13-31). Для цього дослідження оцінюють області рухової функції верхньої кінцівки (UE), рухової функції нижньої кінцівки (LE) і чутливості (див. таблицю 24).

Таблиця 24

Таблиця окулярів для оцінки по Fugl-Meyer

Верхня кінцівка		Нижня кінцівка	
A. Плече/Лікоть/Передпліччя		E. Бедро/Коліно/Щиколотка	
I. Рефлекторна активність		I. Рефлекторна активність	
Згиначі - біцепс (двоголовий м'яз)	<input type="checkbox"/>	Згиначі - підколінні сухожилля	<input type="checkbox"/>
- згиначі пальців	<input type="checkbox"/>	- Ахіллові сухожилля	<input type="checkbox"/>
Розгиначі - трицепс (триголовий м'яз)	<input type="checkbox"/>	Розгиначі - надколінні сухожилля	<input type="checkbox"/>
II. а. Синергізм (сумісна дія) згиначів		II. а. Синергізм (сумісна дія) згиначів	
Плече - згинання	<input type="checkbox"/>	Бедро - згинання	<input type="checkbox"/>
- підйом	<input type="checkbox"/>	Коліно - згинання	<input type="checkbox"/>
- відведення	<input type="checkbox"/>	Щиколотка - згинання назад	<input type="checkbox"/>
- повертання назовні	<input type="checkbox"/>	b. Синергізм розгиначів	
Лікоть - згинання	<input type="checkbox"/>	Бедро - розгинання	<input type="checkbox"/>
Передпліччя - повертання назовні	<input type="checkbox"/>	- відведення	<input type="checkbox"/>
b. Синергізм розгиначів		Коліно - розгинання	<input type="checkbox"/>
Плече - відведення/повертання всередину	<input type="checkbox"/>	Щиколотка - згинання в площині	<input type="checkbox"/>
Лікоть - розгинання	<input type="checkbox"/>	III. Коліно - згинання	<input type="checkbox"/>
Передпліччя - повертання всередину	<input type="checkbox"/>	Щиколотка - згинання назад	<input type="checkbox"/>
III. Рука - поперековий відділ хребта		IV. Коліно - згинання	<input type="checkbox"/>

Рука - переміщення до поперекового відділу хребта	<input type="checkbox"/>	Щиколотка - згинання назад	<input type="checkbox"/>
Плече - згинання від 0° до 90°	<input type="checkbox"/>	V. Нормальна рефлексорна активність	
Лікоть 90° - повертання всередину/повертання назовні	<input type="checkbox"/>	Згиначі - підколінні сухожилля	<input type="checkbox"/>
IV. Плече - відведення від 0° до 90°	<input type="checkbox"/>	- Ахіллові сухожилля	<input type="checkbox"/>
- згинання 0° до 90°	<input type="checkbox"/>	Розгиначі - надколінні сухожилля	<input type="checkbox"/>
Лікоть 0° - повертання всередину/повертання назовні	<input type="checkbox"/>	Бедро/Коліно/Щиколотка в цілому	<input type="checkbox"/>
V. Нормальна рефлексорна активність		F. Координація/швидкість	
Плече/Лікоть/Передпліччя в цілому	<input type="checkbox"/>	Тремор	<input type="checkbox"/>
B. Зап'ясток		Дисметрія	<input type="checkbox"/>
Лікоть 90° - стабільність зап'ястка	<input type="checkbox"/>	Швидкість	<input type="checkbox"/>
Лікоть 90° - згинання/розгинання зап'ястка	<input type="checkbox"/>	Координація/швидкість в цілому	<input type="checkbox"/>
Лікоть 0° - стабільність зап'ястка	<input type="checkbox"/>	Оцінка моторики нижньої кінцівки в цілому	<input type="checkbox"/>
Лікоть 0° - згинання/розгинання зап'ястка	<input type="checkbox"/>	G. Рівновага	
Колові рухи	<input type="checkbox"/>	Сидіння без опори	<input type="checkbox"/>
Зап'ясток в цілому	<input type="checkbox"/>	Рефлекс Моро, неуразений бік	<input type="checkbox"/>
C. Рука		Рефлекс Моро, уражений бік	<input type="checkbox"/>
Одночасне згинання всіх пальців	<input type="checkbox"/>	Стояння з опорою	<input type="checkbox"/>
Одночасне розгинання всіх пальців	<input type="checkbox"/>	Стояння без опори	<input type="checkbox"/>
Захоплення а	<input type="checkbox"/>	Вставання на неуразену ногу	<input type="checkbox"/>
Захоплення б	<input type="checkbox"/>	Вставання на уражену ногу	<input type="checkbox"/>
Захоплення с	<input type="checkbox"/>	Оцінка рівноваги в цілому	<input type="checkbox"/>
Захоплення d	<input type="checkbox"/>	H. Чутливість	
Захоплення e	<input type="checkbox"/>	а. Легкий дотик	
Рука в цілому	<input type="checkbox"/>	Рука	<input type="checkbox"/>
D. Координація/швидкість		Долоня	<input type="checkbox"/>
Тремор	<input type="checkbox"/>	Нога	<input type="checkbox"/>
Дисметрія	<input type="checkbox"/>	Стопа	<input type="checkbox"/>
Швидкість	<input type="checkbox"/>		
Координація/швидкість в цілому	<input type="checkbox"/>		
Оцінка моторики верхньої кінцівки в цілому	<input type="checkbox"/>		
b. Положення		Бедро - Згинання	Рух/Біль
Плече	<input type="checkbox"/>	- Відведення	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Лікоть	<input type="checkbox"/>	- Поверот всередину	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Зап'ясток	<input type="checkbox"/>	- Поверот назовні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Великий палець (між фалангове)	<input type="checkbox"/>	Коліно - Згинання	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Бедро	<input type="checkbox"/>	- Розгинання	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Коліно	<input type="checkbox"/>	Щиколотка - Згинання назад	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Щиколотка	<input type="checkbox"/>	- Згинання в площині	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Великий палець ноги	<input type="checkbox"/>	Ступня - Повертання всередину	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Загальна оцінка чутливості	<input type="checkbox"/>	- Повертання назовні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I. Пасивна рухливість суглоба/біль в суглобі	Рух/Біль	Загальна оцінка пасивної рухливості суглоба/болі в суглобі	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Плече - Згинання	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Висновок	<input type="checkbox"/>
- Відведення >90°	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	A. Плече/Лікоть/Передпліччя	<input type="checkbox"/>
- Поверот всередину	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	B. Зап'ясток	<input type="checkbox"/>
- Поверот назовні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	C. Рука	<input type="checkbox"/>
Лікоть - Згинання	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	D. Координація/швидкість	<input type="checkbox"/>
- Розгинання	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Верхня кінцівка в цілому	<input type="checkbox"/>

Передпліччя - Повертання всередину	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Е. Бедро/Коліно/Щиколотка	<input type="checkbox"/>
- Повертання назовні	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ф. Координація/швидкість	<input type="checkbox"/>
Зап'ясток - Згинання	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Нижня кінцівка в цілому	<input type="checkbox"/>
- Розгинання	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Г. Рівновага	<input type="checkbox"/>
Пальці - Згинання	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Н. Чутливість	<input type="checkbox"/>
- Розгинання	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	І. Пасивна рухливість суглоба/біль в суглобі	<input type="checkbox"/> Д <input type="checkbox"/> Б
			Загальна оцінка	<input type="checkbox"/>

Позиції оцінюють по 3-пунктній шкалі тяжкості. Загальну оцінку можна визначати для кожної області окремо, а загальні оцінки UE і LE можна комбінувати для загальної рухової оцінки.

Шкала оцінки недієздатності (DAS)

5 Необов'язково здійснюють DAS.

DAS розробляли для того, щоб оцінювати недостатність у 4 функціональних областях, звичайно уражаються в пацієнтів зі спастичністю верхньої кінцівки після інсульту: персональна гігієна, одягання, біль і положення кінцівки. Клініцист оцінює рівень недостатності в суб'єкта в кожній з цих областей з використанням 4-пунктової шкали в діапазоні від "немає недієздатності" до "тяжкої недієздатності". Оцінку 4 функціональних областей здійснюють відповідно до наступних посібників (Brashear A, et al, Arch Phys Med Rehabil. 2002; 83(10): 1349-54):

Гігієна: оцінювач оцінює ступінь виснаження, виразки і/або інфекції долоні; чистоту долонь і рук; легкість підтримки чистоти; легкість підрізання нігтів; і ступінь перешкоди, обумовленої пов'язаною з гігієною недієздатністю в повсякденному житті пацієнта.

15 Одягання: оцінювач оцінює труднощі або легкість, з яким пацієнт може надягати одяг (наприклад, сорочку, піджак, рукавички) і ступінь перешкоди, обумовленої пов'язаною з одяганням недієздатністю в повсякденному житті пацієнта.

Положення кінцівки: оцінювач оцінює кількість ненормального положення верхньої кінцівки.

20 Біль: оцінювач оцінює інтенсивність болю або дискомфорту, пов'язаних зі спастичністю верхньої кінцівки.

Кожну з 4 функціональних областей оцінюють з використанням наступної шкали: 0 = немає недієздатності; 1 = легка недієздатність (помітна, але не перешкоджає нормальній активності значною мірою); 2 = помірна недієздатність (нормальна активність вимагає збільшених зусиль і/або допомоги); 3 = тяжка недієздатність (нормальна активність обмежена).

25 Вимірювання функціональної незалежності (FIM)

30 Шкала FIM являє собою широко використовувану оцінку недієздатності, якою вимірюють, скільки допомоги потрібно індивідууму для того, щоб здійснювати активність у повсякденному житті (ADL). Вона містить 18 пунктів: 13 у фізичній області і 5 у когнітивній області. Оцінки основані на безпосередньому спостереженні клініциста, причому кожен пункт оцінюють по 7-пунктній шкалі в діапазоні від "повної допомоги" до "повної незалежності". Оцінюють наступні сфери: харчування, догляд за зовнішністю, купання, одягання верхньої частини тіла, одягання нижньої частини тіла, користування туалетом, контроль сечового міхура, контроль кишечника, переміщення від ліжка до стільця, переміщення в туалет, переміщення в душ, локомоція (пішохідний рівень або на кріслі-колясці), сходи, когнітивне розуміння, вираження, соціальні взаємодії, рішення проблем, пам'ять.

35 Критерії оцінки являють собою наступне (див. сторінку на сайті Rehabilitation Measures Database):

7	Повна незалежність
6	Змінена незалежність
5	Нагляд або установки
4	Мінімальна контактна допомога (пацієнт може здійснювати 75 % завдання або більше)
3	Помірна допомога (пацієнт може здійснювати від 50 % до 74 % завдання)
2	Максимальна допомога (пацієнт може здійснювати від 25 % до 49 % завдання)
1	Повна допомога

40 Загальне враження суб'єкта (SGI)

SGI являє собою широко використовувану міру реакції на лікування, у якій суб'єкта просять оцінити ефекти досліджуваного лікарського засобу, які чиняться на його фізичне благополуччя під час попереднього тижня з використанням 7-пунктової шкали в діапазоні від "жахливих" до "чудових".

Суб'єктам дають заповнити форму, що починається з наступного: "Ми хочемо довідатися, що ви думаєте про ефекти досліджуваного лікарського засобу, які чиняться на ваше фізичне благополуччя. Що ви думаєте про ефекти досліджуваного лікарського засобу за останні 7 днів?" Суб'єкту дають наступні варіанти відповіді: "жахливо", "погано", "головним чином незадовільно", "нейтрально/змішано", "головним чином задовільно", "добре" і "чудово". Суб'єкта просять пояснити відповідь, що він дав, своїми словами.

Загальне враження клініциста (CGI)

CGI являє собою широко використовувану міру реакції на лікування, у рамках якої клініцист надає загальне враження від змін у неврологічному стані і загальному стані здоров'я суб'єкта після лікування досліджуванним продуктом у порівнянні зі станом суб'єкта на базовому рівні (і не в порівнянні з попереднім відвідуванням). CGI оцінюють згідно з 7-пунктовою шкалою в діапазоні від "набагато краще" до "набагато гірше".

Клініцисту дають форму для заповнення, що починається з наступного: "У цілому, з огляду на симптоми й інші неврологічні функції суб'єкта, як би Ви оцінили неврологічний стан суб'єкта на сьогоднішній день відносно його скринінгового відвідування? Будь ласка, розглядайте тільки неврологічні зміни, безвідносно інших факторів". Клініцисту пропонують наступні варіанти відповіді: "набагато краще", "краще", "небагато краще", "без змін", "дещо гірше", "гірше" і "набагато гірше". Клініциста просять пояснити будь-яку ознаку зміни, якщо можливо.

Шкала оцінки депресії Бека (BDI)

BDI (див. таблицю 25) являє собою широко використовуваний опитувач для самостійного опису депресії, у якому вимірюють тяжкість симптомів депресії. Кожний з 21 пункту оцінюють по 4-пунктовій шкалі в діапазоні від мінімального до важкого. Суб'єктів з важкою депресією, як вказує оцінка >30 при скринінгу, виключають з участі в дослідженні. BDI також застосовують при інших відвідуваннях як одну з клінічних оцінок.

Таблиця 25

Шкала оцінки депресії Бека (BDI)

<p>1. Сум</p> <p>0 Я не сумний.</p> <p>1 Я багато засмучуюся.</p> <p>2 Я сумний увесь час.</p> <p>3 Я настільки сумний або нещасливий, що не можу терпіти це.</p> <p>2. Песимізм</p> <p>0 Мене не розчаровує моє майбутнє.</p> <p>1 Мене моє майбутнє розчаровує більше, ніж повинно.</p> <p>2 Я не думаю, що в мене щось вийде.</p> <p>3 Я відчуваю, що моє майбутнє безнадійне і буде тільки гірше.</p> <p>3. Минулі невдачі</p> <p>0 Я не відчуваю себе невдахою.</p> <p>1 Я терплю більше невдач, ніж повинен.</p> <p>2 Коли я дивлюся в минуле, я бачу багато невдач.</p> <p>3 Я відчуваю повною невдахою.</p> <p>4. Менше задоволення</p> <p>0 Я одержую стільки ж задоволення від речей, що мені подобаються, скільки і завжди.</p> <p>1 Я не одержую стільки задоволення від речей, скільки повинен.</p> <p>2 Я одержую дуже мало задоволення від речей, що мені подобалися.</p> <p>3 Я не можу одержати яке-небудь задоволення від речей, що мені подобалися.</p> <p>5. Почуття провини</p> <p>0 Я не зазнаю особливої провини.</p> <p>1 Я відчуваю провину за багато речей, що я зробив або які слід зробити.</p> <p>2 Я зазнаю деяку провину більшу частину часу.</p> <p>3 Я відчуваю провину постійно.</p>	<p>6. Почуття покарання</p> <p>0 Я не відчуваю, що мене карають.</p> <p>1 Я відчуваю, що мене можуть покарати.</p> <p>2 Я очікую, що мене покарають.</p> <p>3 Я відчуваю, що мене карають.</p> <p>7. Відраза до себе</p> <p>0 Я думаю про себе те ж, що і завжди.</p> <p>1 Я утратив впевненість у собі.</p> <p>2 Я розчарований собою.</p> <p>3 Я собі не подобаюся.</p> <p>8. Самокритика</p> <p>0 Я не критикую або не засуджую себе більше звичайного.</p> <p>1 Я більш критичний до себе, ніж повинен.</p> <p>2 Я критикую себе за всі мої невдачі.</p> <p>3 Я засуджую себе за все погане, що відбувається.</p> <p>9. Суїцидальні думки або бажання</p> <p>0 Я ніколи не думав про те, щоб убити себе.</p> <p>1 Я думав убити себе, але я не буду здійснювати це.</p> <p>2 Я хочу убити себе</p> <p>3 Я убу себе, якщо в мене буде шанс.</p> <p>10. Плач</p> <p>0 Я не плачу більше, ніж повинен.</p> <p>1 Я плачу більше, ніж повинен.</p> <p>2 Я плачу з будь-якого дрібного приводу.</p> <p>3 Я відчуваю, начебто я плачу, але я не можу.</p>
--	--

Таблиця 25 (продовження)

Шкала оцінки депресії Бека (BDI)

<p>11. Збудження 0 Я неспокійний або заведений не більше звичайного. 1 Я почуваю, що неспокійний або заведений більше звичайного. 2 Я настільки неспокійний або збуджений, що не можу зберігати спокій. 3 Я настільки неспокійний або збуджений, що я повинен рухатися або робити щось.</p> <p>12. Втрата інтересу 0 Я не втратив інтерес до інших людей або дій. 1 Я менше цікавлюся іншими людьми або речами, ніж раніше. 2 Я утратив більшу частину мого інтересу до інших людей або речей. 3 Важко цікавитися чим-небудь.</p> <p>13. Нерішучість 0 Я приймаю рішення приблизно так само як завжди. 1 Я знаходжу, що приймати рішення важче, ніж звичайно. 2 Приймати рішення мені набагато складніше, ніж це повинно бути. 3 Я маю проблеми з прийняттям яких-небудь рішень.</p> <p>14. Марність 0 Я не почуваю себе марним. 1 Я не вважаю себе настільки цінним і корисним, наскільки я повинен бути. 2 Я почуваю себе більш марним у порівнянні з іншими людьми. 3 Я почуваю себе зовсім марним.</p> <p>15. Втрата енергії 0 У мене стільки ж енергії, скільки і завжди. 1 У мене менше енергії, ніж повинно бути. 2 У мене не достатньо енергії, щоб робити багато чого. 3 У мене не достатньо енергії, щоб робити що-небудь.</p> <p>16. Зміни сну 0 Я не відчуваю які-небудь зміни сну. 1a Я сплю дещо більше звичайного. 1b Я сплю дещо менше звичайного. 2a Я сплю значно більше звичайного. 2b Я сплю значно менше звичайного. 3a Я сплю більшу частину доби. 3b Я просинаюся на 1-2 години раніше і не можу знову заснути.</p>	<p>17. Дратівливість 0 Я не більш дратівливий, ніж звичайно. 1 Я більш дратівливий, ніж звичайно. 2 Я значно більш дратівливий, ніж звичайно. 3 Я дратівливий увесь час.</p> <p>18. Зміни апетиту 0 Я не відчуваю які-небудь зміни апетиту. 1a Мій апетит дещо менший звичайного. 1b Мій апетит дещо більший звичайного. 2a Мій апетит значно менший звичайного. 2b Мій апетит значно більший звичайного. 3a В мене зовсім немає апетиту 3b Я їм увесь час.</p> <p>19. Проблеми з концентрацією 0 Я можу концентруватися так само, як раніше. 1 Я не можу концентруватися так само, як звичайно. 2 Мені складно зберігати увагу на чому-небудь протягом тривалого часу. 3 Я думаю, що не можу концентруватися на чому-небудь.</p> <p>20. Утома або стомлення 0 Я утомлююся або стомлююся не більше звичайного. 1 Я утомлююся або стомлююся легше, ніж звичайно. 2 Я занадто утомився або стомлений, щоб робити багато які з тих речей, що повинен робити. 3 Я занадто утомився або стомлений, щоб робити більшість з тих речей, що повинен робити.</p> <p>21. Втрата інтересу до сексу 0 Останнім часом я не відзначаю які-небудь зміни в моєму інтересі до сексу. 1 Я менше цікавлюся сексом, ніж повинен. 2 Зараз я значно менше цікавлюся сексом. 3 Я повністю втратив інтерес до сексу.</p>
--	---

(с) Послідовність дослідження

У наступних розділах описані оцінки, що підлягають здійсненню при кожному відвідуванні клініки під час дослідження.

5 Відвідування 1, від доби -14 до доби -1 (скринінгове відвідування)

Оцінювач оцінює придатність для дослідження після здійснення наступних процедур. Ці процедури виконують протягом 14 діб до рандомізаційного відвідування. Їх здійснюють у порядку, приведеному нижче.

- Одержати підписану інформовану згоду.
- 10 - Зібрати медичний анамнез, включаючи демографічну інформацію.
- Перевірити попередні і супутні лікарські засоби.
- Заповнити BDI.
- Виконати повний фізикальний огляд.

- Виконати стандартні вимірювання показників життєдіяльності сидячи, визначити ріст і масу.
- Обчислити BMI.
- Виконати T25FW.
- Виконати тест із коробкою і блоками (ведуча і не ведуча рука, що веде першою).
- 5 - Виконати тест на хапання, тести на щипок кінчиками пальців, щипок із ключем і долонний щипок. Ці тести виконують три рази для кожної руки.
- Виконати FMA, DAS і FIM.
- Узяти зразки крові і сечі для лабораторної оцінки (SMA-12, обчислений кліренс креатиніну, аналіз сечі і дослідження сечі на вагітність для жінок з можливістю дітородіння).
- 10 - Перевірити небажані явища.
- Якщо суб'єкт підходить, запланувати повернення суб'єкта в дослідницький центр протягом 14 діб.
- Відвідування 2, доба 1 (рандомізаційне відвідування, початок періоду 1)
- Наступні оцінки і процедури здійснюють у порядку, приведеному нижче:
- 15 - Виконати короткий фізикальний огляд.
- Виконати вимірювання показників життєдіяльності сидячи.
- Виконати T25FW.
- Виконати тест із коробкою і блоками (ведуча і не ведуча рука, що веде першою).
- Виконати тест на хапання, тести на щипок кінчиками пальців, щипок із ключем і долонний щипок. Ці тести виконують три рази для кожної руки.
- 20 - Виконати FMA, DAS і FIM.
- Заповнити BDI.
- Одержати зразок крові для концентрації далфампридину в плазмі.
- Дослідження сечі на вагітність для жінок з можливістю дітородіння.
- 25 - Перевірити небажані явища і супутні лікарські засоби.
- Рандомізувати в одну з двох послідовностей лікування.
- Видати тижневий запас призначеного подвійного сліпого досліджуваного продукту з інструкціями прийняти першу дозу цим вечором. Додаткові інструкції для суб'єкта відносно схеми дозування див. у розділі 6.16.5(a).
- 30 - Відпустити суб'єкта і запланувати дату і час наступного відвідування через один тиждень (± 1 доба).
- Відвідування 3, доба 8
- Наступні оцінки і процедури здійснюють у порядку, приведеному нижче:
- 35 - Виконати короткий фізикальний огляд.
- Виконати вимірювання показників життєдіяльності сидячи.
- Заповнити SGI.
- Виконати T25FW.
- Виконати тест із коробкою і блоками (ведуча і не ведуча рука, що веде першою).
- Виконати тест на хапання, тести на щипок кінчиками пальців, щипок із ключем і долонний щипок. Ці тести виконують три рази для кожної руки.
- 40 - Виконати FMA, DAS і FIM.
- Заповнити CGI.
- Одержати зразок крові для концентрації далфампридину в плазмі.
- Перевірити небажані явища і супутні лікарські засоби.
- 45 - Забрати досліджуваний продукт з останнього відвідування і виконати опис лікарського засобу.
- Видати новий тижневий запас призначеного подвійного сліпого досліджуваного продукту з інструкціями прийняти дозу в цей вечір, приблизно через 12 годин після останньої дози. Додаткові інструкції для суб'єкта відносно схеми дозування див. у розділі 6.16.5(a).
- 50 - Відпустити суб'єкта і запланувати дату і час наступного відвідування через один тиждень (± 1 доба).
- Відвідування 4, доба 15 (кінець періоду 1, початок виведення)
- Наступні оцінки і процедури здійснюють у порядку, приведеному нижче:
- 55 - Виконати короткий фізикальний огляд.
- Виконати вимірювання показників життєдіяльності сидячи.
- Заповнити SGI.
- Виконати T25FW.
- Виконати тест із коробкою і блоками (ведуча і не ведуча рука, що веде першою).
- Виконати тест на хапання, тести на щипок кінчиками пальців, щипок із ключем і долонний щипок. Ці тести виконують три рази для кожної руки.
- 60

- Виконати FMA, DAS і FIM.
- Заповнити CGI.
- Заповнити BDI.
- Одержати зразок крові для концентрації далфампридину в плазмі і SMA-12
- 5 - Перевірити небажані явища і супутні лікарські засоби.
- Забрати досліджуваний продукт з останнього відвідування і виконати опис лікарського засобу.
- Видати тижневий запас однобічного сліпого плацебо з інструкціями прийняти першу дозу цим вечором. Додаткові інструкції для суб'єкта відносно схеми дозування див. у розділі 6.16.5(а)
- 10 - Відпустити суб'єкта і запланувати дату і час наступного відвідування через один тиждень (± 1 доба).
- Відвідування 5, доба 22 (кінець виведення, початок періоду 2)
- Наступні оцінки і процедури здійснюють у порядку, приведеному нижче:
- Виконати короткий фізикальний огляд.
- 15 - Виконати вимірювання показників життєдіяльності сидячи.
- Заповнити SGI.
- Виконати T25FW.
- Виконати тест із коробкою і блоками (ведуча і не ведуча рука, що веде першою).
- Виконати тест на хапання, тести на щипок кінчиками пальців, щипок із ключем і долонний
- 20 щипок. Ці тести виконують три рази для кожної руки.
- Виконати FMA, DAS і FIM.
- Заповнити CGI.
- Заповнити BDI.
- Одержати зразок крові для концентрації далфампридину в плазмі.
- 25 - Перевірити небажані явища і супутні лікарські засоби.
- Забрати досліджуваний продукт з останнього відвідування і виконати опис лікарського засобу.
- Видати тижневий запас перехресного лікування з інструкціями прийняти першу дозу цим вечором. Додаткові інструкції для суб'єкта відносно схеми дозування див. у розділі 6.16.5(а).
- 30 - Відпустити суб'єкта і запланувати дату і час наступного відвідування через один тиждень (± 1 доба).
- Відвідування 6, доба 29
- Наступні оцінки і процедури здійснюють у порядку, приведеному нижче:
- Виконати короткий фізикальний огляд.
- 35 - Виконати вимірювання показників життєдіяльності сидячи.
- Заповнити SGI.
- Виконати T25FW.
- Виконати тест із коробкою і блоками (ведуча і не ведуча рука, що веде першою).
- Виконати тест на хапання, тести на щипок кінчиками пальців, щипок із ключем і долонний
- 40 щипок. Ці тести виконують три рази для кожної руки.
- Виконати FMA, DAS і FIM.
- Заповнити CGI.
- Одержати зразок крові для концентрації далфампридину в плазмі.
- Перевірити небажані явища і супутні лікарські засоби.
- 45 - Забрати досліджуваний продукт з останнього відвідування і виконати опис лікарського засобу.
- Видати новий тижневий запас перехресного лікування з інструкціями прийняти дозу цим вечором, приблизно через 12 годин після останньої дози. Додаткові інструкції для суб'єкта відносно схеми дозування див. у розділі 6.16.5(а).
- 50 - Відпустити суб'єкта і запланувати дату і час наступного відвідування через один тиждень (± 1 доба).
- Відвідування 7, доба 36 (кінець періоду 2)
- Наступні оцінки і процедури здійснюють у порядку, приведеному нижче:
- Виконати короткий фізикальний огляд.
- 55 - Виконати вимірювання показників життєдіяльності сидячи.
- Заповнити SGI.
- Виконати T25FW.
- Виконати тест із коробкою і блоками (ведуча і не ведуча рука, що веде першою).
- Виконати тест на хапання, тести на щипок кінчиками пальців, щипок із ключем і долонний
- 60 щипок. Ці тести виконують три рази для кожної руки.

- Виконати FMA, DAS і FIM.
- Заповнити CGI.
- Заповнити BDI.
- Одержати зразок крові для концентрації далфампридину в плазмі і SMA-12.
- 5 - Перевірити небажані явища і супутні лікарські засоби.
- Забрати досліджуваний продукт з останнього відвідування і виконати опис лікарського засобу. Не видавати досліджуваний продукт.
- Відпустити суб'єкта і запланувати дату і час наступного відвідування, відвідування по телефону, через один тиждень (± 1 доба).
- 10 Супровід по телефону, доба 43 \pm 1
- Місце виконує супровідний телефонний дзвінок, щоб перевірити будь-які небажані явища або зміни в медикаментозному лікуванні. Супровідний дзвінок можна здійснювати аж до 2 діб до або після доби 43 для того, щоб врахувати кінець тижня/свята.
- Кінцева оцінка стану
- 15 6.16.8 СТАТИСТИКА
- (a) Статистична потужність
- Шістдесят шість (66) суб'єктів рандомізують у співвідношенні 2:1 в одну з двох послідовностей лікування: плацебо з наступним далфампридином-ER (послідовність A) або далфампридин-ER з наступним плацебо (послідовність B). Цей розмір вибірки забезпечує
- 20 достатні оцінки планування, щоб допомогти в дизайні майбутніх досліджень.
- (b) Вторинні кінцеві точки й обробка даних
- Базовий рівень для аналізу визначають як останню не відсутню оцінку перед першою дозою подвійного сліпого лікарського засобу.
- Вік і час з моменту ішемічного інсульту обчислюють на основі дати в інформованій згоді:
- 25 Вік обчислюють як: Вік = [дата інформованої згоди - дата народження]/365,25 з округленням у меншу сторону до цілого числа.
- Обчислюють число доби з моменту ішемічного інсульту: доба = дата інформованої згоди - дата інсульту.
- Базові вимірювання одержують відповідно до одержання, описаного нижче в розділі з
- 30 назвою "Отримані змінні й обробка даних".
- (c) Аналіз функціональних оцінок
- Подробиці про обчислення всіх застосовуваних, змінних у цьому розділі, можна знайти нижче в розділі з назвою "Отримані змінні й обробка даних".
- Функціональні оцінки
- 35 Функціональні оцінки, що вивчають у цьому дослідженні:
- швидкість ходьби, як вимірюють за допомогою тесту на ходьбу на 25 футів на час (T25FW),
- спритність руки, як вимірюють за допомогою тесту з коробкою і блоками,
- сила руки, як вимірюють за допомогою тесту на хапання і тестів на щипання,
- оцінка загальної рухової функції по Fugl-Meyer (FMA) і індивідуальні рухові оцінки:
- 40 Функція верхньої кінцівки
- Функція нижньої кінцівки
- Спастичність верхньої кінцівки, як вимірюють за допомогою шкали оцінки недієздатності (DAS).
- Допомога, необхідна для того, щоб здійснювати активність повсякденного життя (ADL), за
- 45 допомогою шкали міри функціональної незалежності (FIM).
- Шкала загального враження суб'єкта (SGI).
- Шкала загального враження клініциста (CGI).
- Депресія, як вимірюють за допомогою шкали оцінки депресії Бека (BDI).
- Отримані змінні й обробка даних
- 50 Базовий рівень для аналізу визначають як останню не відсутню оцінку перед першою дозою подвійного сліпого лікарського засобу.
- Швидкість ходьби
- При кожному відвідуванні проводять два випробування в тесті T25FW. Швидкість ходьби для індивідуального випробування одержують (у футах на секунду) за допомогою множення
- 55 зворотного значення часу до завершення ходьби (у секундах) на 25 (футів). Швидкість ходьби для конкретного відвідування дослідження одержують за допомогою обчислення середньої швидкості ходьби для випробування 1 і випробування 2 у це відвідування дослідження. Якщо будь-яке з випробувань відсутнє, то швидкість ходьби для цього відвідування являє собою швидкість ходьби з не відсутнього випробування.
- 60 Тести на хапання і щипання

При кожному відвідуванні проводять три випробування для кожного з тестів на хапання і щипання. Реакція для конкретного відвідування дослідження являє собою середнє для трьох випробувань у цьому конкретному тесті. Тест на хапання і тести на щипання підсумовують для ведучої руки і не ведучої руки окремо.

5 Тест із коробкою і блоками

Реакція на тест із коробкою і блоками являє собою число блоків, перенесених на іншу сторону роздільника за 60 секунд. Змінну реакції не потрібно витягати. Тест із коробкою і блоками підсумовують для ведучої руки і не ведучої руки окремо.

Оцінка по Fugl-Meyer (FMA)

10 FMA являє собою міру рухової і сенсорної недостатності верхньої кінцівки і нижньої кінцівки, що складається з 155 пунктів у 5 областях. Елементарні оцінки можна визначати для кожної області за допомогою підсумовування оцінок по зв'язаних окремих пунктах. Загальну оцінку FMA можна створювати за допомогою підсумовування окремих елементарних оцінок областей. Загальну оцінку FMA і окремі елементарні оцінки областей підсумовують окремо.

15 Шкала оцінки недієздатності (DAS)

DAS використовують для того, щоб оцінювати недостатність у 4 функціональних областях, звичайно уражаються в пацієнтів зі спастичністю верхньої кінцівки після інсульту. Чотири функціональні області аналізують окремо. Змінну реакції не потрібно витягати.

Шкала міри функціональної незалежності (FIM)

20 Шкала FIM являє собою оцінку фізичної і когнітивної недієздатності, яка складається з 18 пунктів. Для кожного відвідування реакція по шкалі FIM являє собою суму окремих реакцій по 18 пунктах. Загальна оцінка може знаходитися в діапазоні від 18 (найменший рівень функції) до 126 (найвищий рівень функції).

Шкала загального враження суб'єкта (SGI)

25 Для кожного відвідування реакція по SGI являє собою оцінку досліджуваного продукту суб'єктом по його або її фізичному благополуччю під час попереднього тижня. Змінну реакції не потрібно витягати.

Шкала загального враження клініциста (CGI)

30 Для кожного відвідування, реакція по CGI являє собою загальне враження клініциста від змін у неврологічному стані суб'єкта і загального стану здоров'я після лікування досліджуваним продуктом у порівнянні з базовим рівнем. Змінну реакції не потрібно витягати.

Шкала оцінки депресії Бека (BDI)

35 BDI являє собою опитувач для самостійного опису депресії з 21 пункту, у якому вимірюють тяжкість симптомів депресії. Для кожного відвідування реакція по BDI являє собою суму окремих реакцій по 21 пункту. Загальна оцінка може знаходитися в діапазоні від 0 до 63.

Статистичні способи

Аналіз здійснюють для того, щоб визначати ефект далфампридину-ER, що чиниться на функціональні оцінки. Для кожної з функціональних оцінок, за винятком SGI і CGI, зміну в рамках одного суб'єкта відносно базового рівня обчислюють у межах кожного періоду лікування:

40 Період 1: оцінка при відвідуванні 4 - оцінка при відвідуванні 2

Період 2: оцінка при відвідуванні 7 - оцінка при відвідуванні 5

Для SGI і CGI оцінку при відвідуванні 4 і оцінку при відвідуванні 7 використовують в аналізі.

Для будь-якої функціональної оцінки, якщо оцінка при відвідуванні 4 відсутня, її заміняють оцінкою при відвідуванні 3. Якщо оцінка при відвідуванні 7 відсутня, її заміняють оцінкою при відвідуванні 6.

45 Для всіх клінічних мір, за винятком SGI і CGI, здійснюють аналіз наступних двох типів. Перший тип оснований на розходженнях у змінах у рамках одного суб'єкта відносно базового рівня для періоду 1 (плацебо) у порівнянні з періодом 2 (далфампридин-ER) з використанням 44 суб'єктів, рандомізованих у послідовність А. Зміни відносно базового рівня між двома лікуваннями порівнюють з використанням двостороннього критерію Стюдента. Аналіз другого типу оснований на порівнянні змін відносно базового рівня між групами лікування протягом тільки періоду 1. Зміни відносно базового рівня між двома лікуваннями порівнюють з використанням двовибіркового критерію Стюдента.

50 Для SGI і CGI також виконують аналіз двох типів. Однак, аналіз виконують з використанням результатів SGI і CGI при відвідуванні 4 і відвідуванні 7, а не змін відносно базового рівня. Статистичні способи, описані вище, також використовують в аналізі SGI і CGI.

6.16.9 ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА ДЛЯ ПРИКЛАДА 16

- Gubitz G. Acute stroke management and prevention of recurrences. In Evidence-Based Neurology: Management of neurological diseases. Blackwell Publishing, Maiden (MA), 2007: P. 113-126.

60

- Demaerschalk, B, Hwang HM, Leung G. US cost burden of ischemic stroke: A systematic review. *Am J Manag Care*. 2010;16(7):525-33.
- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2008 Update. Dallas, TX: American Heart Association;2008: 19.
- 5 - Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2009 Update: A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 209;119:480-486.
- Ovbiagele B, Lyden P, Saver J, et al. Disability status at one month is a reliable proxy for final ischemic stroke outcome. *Neurology* 2010;75:688-692.
- 10 - Carod-Artal J, Egido JA, Gonzalez JL, et al. Quality of Life among Stroke survivors evaluated 1 year after Stroke. *Stroke*. 2000;31:2995-3000.
- Arene N, Hidler J. Understanding motor impairment in the paretic lower limb after Stroke: A review of the literature. *Top Stroke Rehabil*. 2009 Sept-Oct;16(5):346-356.
- Dimyan M, Cohen L. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev*
- 15 *Neurol*. 2011;7:76-85.
- Forrester L, Wheaton L, Luft A. Exercise-mediated locomotor recovery and lower-limb neuroplasticity after stroke. *J Rehab Res Dev*. 2008;45(2):205-220.
- Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10171 in acute stroke treatment.
- 20 *Stroke* 1993;24:35-41.
- Adams HP, Del Zoppo G, Alberts M, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in research
- 25 *Interdisciplinary Working Groups*. *Stroke* 2007; 38: 1655-1711.
- Wechsler L. Imaging Evaluation of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2011;42(suppl 1):S12-S15.
- Taylor TN, Davis PH, Torner JC, et al. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke* 1996; 27(9):1459-1466.
- Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, et al. Dose comparison trial of sustained-release
- 30 *fampridine* in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008; 71:1134-1141.
- Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009;373:732-38.
- Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. A Phase 2 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;373:494-50.
- 35 - Menon B, Shorvon S. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2009;87: 1-11.
- Labovitz D, Hauser A, Sacco R. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001;57:200.
- Spozhmy P, Neiman E, Andriola M, et al. A practical review and approach to poststroke seizures. *Rev Neurol Dis*. 2011; 8(1/2): 10-15.
- 40 - Bladin C, Alexandrov A, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: A prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000; 57: 1617-1622.
- Szaflarski J, Rackley A, Kleindorfer D, et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: A population-based study. *Epilepsia*. 2008; 49(6):974-981.
- Krakow K, Sitzer M, Rosenow F, et al. Predictors of acute post-stroke seizures. *Cerebrovasc*
- 45 *Dis*. 2010; 30:584-589.
- Wei L, Yu SP, Gottron F, et al. Potassium channel blockers attenuate hypoxia and ischemia-induced neuronal death in vitro and in vivo. *Stroke* 2003; 34: 1281-1286.
- Huang H, Gao T, Gong L, et al. Potassium channel blocker TEA prevents CA1 hippocampal injury following transient forebrain ischemia in adult rats. *Neurosci Lett*. 2001; 83-86.
- 50 - Bains J, Follwell M, Latchford K, et al. Slowly inactivating potassium conductance (ID): A potential target for stroke therapy. *Stroke* 2001;32:2624-2634.
- Fischer J, et al. The Multiple Sclerosis Functional Composite Administration and Scoring Manual. National Multiple Sclerosis Society. 2001; 1-41.
- Bohannon R. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference
- 55 *values and determinants*. *Age and Ageing*. 1997; 26: 15-19.
- Mathiowetz V, Volland G, Kashman N, et al. Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity. *Am J Occup Ther*. 1985; 36(6): 386-391.
- Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, et al. Grip and pinch strength; normative data for adults. *Arch Phys MedRehabil*. 1985; 66:69-72.

- Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient: a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* 1975; 7(1): 13-31.

- Code of Federal Regulations, Title 21 Food and Drugs. In: *Selected Regulations and Guidance for Drug Studies.* Philadelphia, PA: Clinical Research Resources; Rev. April 1, 2006.

5 - World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Helsinki, Finland, June 1964.

- Brashear A, Zafonte R, Corcoran M, et al. Inter-and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002; 83(10): 1349-54.

10 6.17 Приклад 17: Ефекти перорального введення 4-АР: відновлення функції після закупорювання СМА (ЗСМА) у щурів. Сліпе дослідження з ескалацією дози і наповнювачем як контролем

4-АР оцінювали по його здатності поліпшувати позитивну динаміку сенсорно-рухової функції після ішемічного інсульту в щурів зі стабільною руховою недостатністю в моменти часу, віддалені від ішемічної події. Тваринна модель ішемічного інсульту, тобто, модель ЗСМА, що використовували в цьому прикладі, є такою ж, як тваринна модель, описана в прикладі 2.

У моделі ЗСМА відновлення починає виходити на плато до 4 тижню після ЗСМА, і в цей час усе ще має місце вимірна недостатність сенсорно-рухової функції. Однак, через 4 тижні після ЗСМА усе ще може мати місце повільне триваюче ендogenous відновлення. З цих причин лікування в цьому прикладі ініціювали на добу 56 після ЗСМА, у момент часу, ще більш віддалений від початкової ішемічної події, щоб дозволити тваринам досягти більш стабільного рівня сенсорно-рухової недостатності після ендogenous відновлення.

Схема експерименту

У цьому експерименті щурів Sprague Dawley піддавали хірургічному втручанню, що вело до закупорювання серединної мозкової артерії (ЗСМА), лікували наповнювачем (водою) або 4-амінопіридином, як описано нижче, і піддавали поведінковим оцінкам, як описано нижче.

Тварини: використовували 30 самців щурів Sprague Dawley, 300-400 г (отримані з Charles River Laboratories, перебували за 7-10 діб до хірургічного втручання, 250-275 г). Тварин випадковим чином приписували до груп лікування.

30 Номенклатура: номенклатура для доби дослідження являє собою наступне: доба 0 являють собою добу ЗСМА, а наступні доби нумерують послідовно (доба 1, доба 2, доба 3 і т. д.); доба -1 являє собою добу перед ЗСМА.

35 Подробиці угруповання: кількість часу, необхідна для деяких процедур у цьому дослідженні, вимагала розбити 2 групи лікування (нижче див. таблицю 26) на 4 робочі групи. На добу викликаючому інсульт хірургічному втручанню піддавали шість тварин. Якщо тварина гинула під час 8-добового хірургічного періоду дослідження, її заміняли запасною. Якщо ні, тварину не заміняли. Більшість смертей тварин (<5 % загалом) наставало в період перших 7 діб після операції.

Анестезія: анестезію здійснювали, як описано вище в прикладі 2.

40 Температура: $37,0 \pm 1$ °C.

Хірургічна процедура: хірургічну процедуру здійснювали, як описано вище в прикладі 2.

Післяопераційний моніторинг: післяопераційний моніторинг здійснювали, як описано вище в прикладі 2.

45 Часова діаграма утримування, хірургічного втручання й ін'єкцій: часова діаграма утримування, хірургічного втручання й ін'єкції така ж, як описано вище в прикладі 2.

Лікування і дозування: щурів лікували відповідно до схеми лікування, представленої в таблиці 26. Дозування показане в таблиці 27. 4-амінопіридин розчиняли у воді для ін'єкцій (WFI, Cellgro) і здійснювали стерильне фільтрування. Розчини по 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл і 1,0 мг/мл 4-амінопіридину доставляли за допомогою шлункової зондової годівлі по 2 мл/кг для кінцевих доз 0,5 мг/кг, 1 мг/кг або 2,0 мг/кг, відповідно. Лікування наповнювачем як контролем являло собою доставку WFI по 2 мл/кг за допомогою шлункової зондової годівлі. Починаючи з доби 56 після ЗСМА, тварини одержували шлункову зондову годівлю розчинами (2 мл/кг) приблизно через 12 годин. Групу наповнювача як контроль лікували водою для всіх доз на добу 56-65. Для групи лікування шість доз 4-амінопіридину по 0,5 мг/кг доставляли протягом доби 56-59, за яких йшли шість доз по 1,0 мг/кг протягом доби 59-62 і шість доз по 2,0 мг/кг протягом доби 62-65. Тварин у всіх групах не лікували протягом доби 66-70. р.о. = перорально.

Таблиця 26

	Фаза ендogenous відновлення - немає лікування (з поведінкою тестів на добу -1, 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56)	Доба лікування 56 (вечір)-59 (ранок) (поведінка тести на добу 59). Перорально два рази на добу	Доба лікування 59 (вечір)-62 (ранок) (поведінка тестів на добу 62). Перорально два рази на добу	Доба лікування 62 (вечір)-65 (ранок) (поведінка тестів на добу 65 і 70). Перорально два рази на добу
Група 1 (n=15)	Доба 1-56	Наповнювач (вода)	Наповнювач (вода)	Наповнювач (вода)
Група 2 (n=15)	Доба 1-56	Низька доза 4-AP	Середня доза 4-AP	Висока доза 4-AP

Таблиця 27

Ідентифікатор лікування	Лікування
V	Наповнювач (вода)
Низька доза	0,5 мг/кг 4-AP два рази на добу перорально
Середня доза	1 мг/кг 4-AP два рази на добу перорально
Висока доза	2,0 мг/кг 4-AP два рази на добу перорально

5 Групи лікування: тварини мали викликаюче ЗСМА хірургічне втручання і їм надавали можливість відновлюватися протягом 56 діб. Потім тварин рандомізували на 2 групи, ґрунтуючись на їхній базовій поведінці. Пероральне дозування два рази на добу ініціювали ввечері доби 56 після ЗСМА. Тестування поведінки під час періодів дозування починали через 1 годину після дозування. Брали кров з підшкірної вени прямо перед фазами лікування і під час них прямо після поведінкового тестування (90 хвилин після дозування). Усе дозування 10 здійснювали за допомогою шлунокової зондової годівлі, об'єм не перевищував 2 мл/кг.

Одержання зразків крові: зразок крові 300 мікролітрів брали з підшкірної вени кожної тварини на добу 56 прямо перед першою дозою і потім точно через 90 хв. після 6 дози при кожному рівні дози. Кров брали, центрифугували, зберігали й аналізували, як описано вище в прикладі 2.

15 Подробиці поведінкових тестів: поведінкові оцінки здійснювали за допомогою оцінювачів, що не мали інформації про призначене лікування. Сліпі оцінки сенсорно-рухової функції здійснювали прямо перед викликаючим ЗСМА хірургічним втручанням, через 24 години після викликаючого ЗСМА хірургічного втручання і щотижня після цього до першої фази дозування з використанням тестів на розміщення кінцівки і поведінкових тестів на хитання тулуба. Як 20 описано вище, поведінкові оцінки точно синхронізували з часом дозування. Тваринам давали першу дозу, здійснювали поведінкову оцінку, починаючи через 60 хвилин. Тварин тестували через одну годину після 6 дози для кожного рівня дози (на добу 59, 62 і 65) і наприкінці 5 доби виведення на добу 70.

25 Розміщення кінцівки: оцінювали на добу -1 (до операції), добу 1, добу 7, добу 14, добу 21, добу 28, добу 35, добу 42, добу 49, добу 56, добу 59, добу 62, добу 65, добу 70. Тест на розміщення кінцівки поділяли на тести передньої кінцівки і задньої кінцівки. Тест на передній кінцівці і розміщення задньої кінцівки й оцінювання цих тестів описані вище в прикладі 2.

30 Хитання тулуба: оцінювали на добу -1 (до операції), добу 1, добу 7, добу 14, добу 21, добу 28, добу 35, добу 42, добу 49, добу 56, добу 59, добу 62, добу 65, добу 70. Тест на хитання тулуба й оцінювання цього тесту описані вище в прикладі 2.

Евтаназія й обробка після смерті: на добу 70 після ЗСМА щурів анестезували, як описано вище в прикладі 2.

Вимірювання інфаркту: вимірювання інфаркту здійснювали, як описано вище в прикладі 2.

35 Статистичні способи: зміни відносно базових значень до лікування (доба 56) обчислювали для кожної поведінкової оцінки в кожен момент часу, оцінюваний після дозування. Дані середніх поведінкових параметрів піддавали дисперсійному аналізу (ANOVA). Дані обсягу інфаркту аналізували за допомогою ANOVA. Усі дані виражали у вигляді середніх \pm стандартна помилка середнього.

40 Дотримання регламентуючих норм: дотримували ті ж регламентуючі норми для дослідження, що описані вище в прикладі 2.

Забезпечення якості (QA): якість дослідження забезпечували так само, як описано вище в прикладі 2.

Результати

Обидві групи тварин (які лікували наповнювачем і 4-амінопіридином) демонстрували типові відновні реакції на викликану ЗСМА ішемію з нормальними оцінками 0 прямо перед хірургічним утручанням (доба -1), за чим йшла повна втрата функції (оцінка 12, передня кінцівка; 6, задня кінцівка) протягом 24 годин після закупорювання (доба 1). Під час наступних 8 тижнів, фази без лікування, відбувалося поліпшення оцінок передньої кінцівки і задньої кінцівки приблизно до 4,5 і 2,5 (відповідно) і відновлення наближалось до рівня плато (див. фіг. 11 і 12). Зокрема, після повної втрати функції тварини відновлювалися частково і досягали плато приблизно за 30 діб. Тварини залишалися на цьому рівні функції до доби 56, коли ініціювали лікування.

Сенсорно-рухову функцію оцінювали з використанням тестів на розміщення передньої кінцівки і задньої кінцівки і тесту на хитання тулуба. Тест на розміщення передньої кінцівки демонструє ефект лікування, який чиниться на функцію передньої кінцівки (див. фіг. 11). Тест на розміщення задньої кінцівки демонструє ефект лікування, який чиниться на функцію задньої кінцівки (див. фіг. 12). Тест на хитання тулуба демонструє ефект лікування, який чиниться на загальне володіння тілом (див. фіг. 13).

Група наповнювача демонструвала невеликі і статистично не значущі зміни поведінки в порівнянні з останньою оцінкою перед ініціацією доз. На відміну від цього тварини, що одержували 0,5 мг/кг 4-амінопіридину (низька доза) значно поліпшували розміщення передньої кінцівки ($p < 0,001$) у порівнянні з наповнювачем (див. фіг. 11, доба 59). Оцінка розміщення задньої кінцівки поліпшувалася при низькій дозі, але не досягала значущості (див. фіг. 12, доба 59). Збільшення дози 4-амінопіридину до 1 мг/кг вело до вимірної позитивної динаміки в тестах як передньої кінцівки, так і задньої кінцівки ($p < 0,001$ і $p < 0,05$, відповідно, фіг. 11 і 12, доба 62) у порівнянні з наповнювачем. Кінцева ескалація дози до 2 мг/кг 4-амінопіридину пов'язана зі значною позитивною динамікою як функції передньої кінцівки, так і задньої кінцівки ($p < 0,0001$ і $p < 0,001$, відповідно, фіг. 11 і 12, доба 65) у порівнянні з тваринами, який лікували наповнювачем. Коли лікування відміняли на 5 добу, позитивна динаміка частково спадала в безпосередніх оцінках, хоча оцінка задньої кінцівки залишалася більшою, ніж у групі, яку лікували наповнювачем ($p < 0,05$, фіг. 12, доба 70). Може бути так, що пролонгований і узгоджений період доз вимагає додаткового часу для повного виведення в порівнянні з групою, яку лікували наповнювачем. Однак, з урахуванням короткого часу напівжиття 4-амінопіридину в сироватці, більш імовірно, що може мати місце ефект тренування за рахунок повторного тестування, що виникав протягом відносно короткого періоду часу. Тварини, яких лікували наповнювачем, зберігали стабільну недостатність, оскільки тільки легку позитивну динаміку спостерігали у тварин, яких лікували наповнювачем, під час усього ходу фази лікування.

Таким чином, на фіг. 11 показано, що лікування низькою дозою, середньою дозою або високою дозою 4-амінопіридину, через 8 тижнів після ішемічного ушкодження головного мозку, є ефективним для того, щоб поліпшувати функцію передньої кінцівки в щурів. Фіг. 11 також указує на те, що ефект залежить від дози. Цей ефект також є оборотним, оскільки він зменшується після відміни лікарського засобу. Фіг. 12 указує, що лікування низькою дозою 4-амінопіридину 8 тижнів після ішемічного ушкодження може бути ефективним для того, щоб поліпшувати функцію задньої кінцівки в щурів, і вказує на те, що лікування середньою або високою дозою 4-амінопіридину 8 тижнів після ішемічного ушкодження головного мозку є ефективним для того, щоб поліпшувати функцію задньої кінцівки в щурів. Крім того, фіг. 12 указує на те, що цей ефект залежить від дози, оскільки лікування більш високою дозою веде до поліпшеної поведінкової оцінки відносно лікування більш низькою дозою або наповнювачем як контролем. Фіг. 12 також указує на те, що ефект є щонайменше частково оборотним.

Ефективність відносно хитання тулуба не охарактеризовували широко в оцінювані моменти часу. Хоча, очевидно, мав місце лікувальний ефект у вигляді ефективності відносно хитання тулуба, при першій оцінці на лікарському засобі (доба 59) у порівнянні з оцінкою до лікування на добу 56, не можна зробити висновок за даними в цілому у світлі розбіжності асиметрії хитання тулуба, що спостерігали між групами наповнювача і 4-амінопіридину до ініціації лікування (фіг. 13). Слід зазначити, що вік і розмір тварин, використовуваних у цьому прикладі, був значно більший, ніж у дослідженні, представленою в прикладі 2, що могло відігравати роль у загальній мотивації і працездатності тварин у цьому конкретному тесті.

Рівні 4-амінопіридину в плазмі: зразки крові брали, коли тварини, що одержували лікування наповнювачем, мали рівні 4-амінопіридину нижчі нижньої межі кількісного визначення для способу. Зразки, узяті, коли тварини одержували 4-амінопіридин, підтверджували вплив у момент поведінкового тестування, відповідним чином пов'язаний з рівнем дози. Рівні 4-амінопіридину в плазмі представлені в таблиці 28.

Таблиця 28

Рівні 4-амінопіридину в плазмі

Лікування	Середній (SE) рівень 4-амінопіридину в плазмі (нг/мл)		
	Рівень дози (мг/кг)		
	0,5	1,0	2,0
4-амінопіридин	68,3 (3,3)	114,0 (5,5)	184,7 (13,1)
Наповнювач (вода)	BLOQ*	BLOQ*	BLOQ*

SE, стандартна помилка; *BLOQ = нижче нижньої межі кількісного визначення (<1,0 нг/мл)

Відповідно, дані показують значну оборотну і залежну від дози позитивну динаміку сенсорно-рухової функції передньої кінцівки і задньої кінцівки в моменти часу, коли 4-АП знаходився на рівнях, що піддаються виявленню, у плазмі тварин.

У таблиці 29 показано, що розходження в обсязі інфаркту не спостерігали між наповнювачем (вода) і 4-амінопіридином. SE = стандартна помилка

Таблиця 29

Група	Середній (SE) обсяг інфаркту (%)
Наповнювач (вода)	38,5 (2,4)
4-АП	40,0 (2,3)

Аналіз обсягу інфаркту тканини головного мозку включали в дослідження як типову міру результату для доклінічних досліджень інсульту. Розходження в обсязі інфаркту не спостерігали між якими-небудь групами в ході цього дослідження, і обсяги інфарктів також схожі між дослідженнями, представленими в цьому прикладі й у прикладі 2.

Літературні джерела для прикладів 2 і 17

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics— 2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012; 125:e2-e220.

2. Chida Y, Kokubo Y, Sato S, et al. The alterations of oligodendrocyte, myelin in corpus callosum, and cognitive dysfunction following chronic cerebral ischemia in rats. Brain Res 2011; 1414:22-31.

3. Aboul-Enein F, Rauschka H, Kornek B, et al. Preferential loss of myelin-associated glycoprotein reflects hypoxia-like white matter damage in stroke and inflammatory brain diseases. J Neuropathol Exp Neurol 2003; 62:25-33.

4. Ho PW, Reutens DC, Phan TG, et al. Is white matter involved in patients entered into typical trials of neuroprotection? Stroke 2005; 36:2742-4.

5. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. Neurology 2010; 74:280-7.

6. Liou LM, Chen CF, Guo YC, et al. Cerebral white matter hyperintensities predict functional stroke outcome. Cerebrovasc Dis 2010; 29:22-7.

7. Pantoni L, Garcia JH, Gutierrez JA. Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. Stroke 1996; 27:1641-6.

8. Waxman SG, Kocsis JD, Stys PK. The axon: structure, function, and pathophysiology. New York: Oxford University Press; 1995.

9. Waxman SG. Ion channels and neuronal dysfunction in multiple sclerosis. Arch Neurol 2002; 59: 1377-80.

10. Nashmi R, Fehlings MG. Mechanisms of axonal dysfunction after spinal cord injury: with an emphasis on the role of voltage-gated potassium channels. Brain Res Brain Res Rev 2001; 38: 165-91.

11. Nashmi R, Fehlings MG. Changes in axonal physiology and morphology after chronic compressive injury of the rat thoracic spinal cord. Neuroscience 2001; 104:235-51.

12. Targ EF, Kocsis JD. 4-Aminopyridine leads to restoration of conduction in demyelinated rat sciatic nerve. Brain Res 1985; 328:358-61.

13. Sherratt RM, Bostock H, Sears TA. Effects of 4-aminopyridine on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. Nature 1980; 283:570-2.

14. Bostock H, Sears TA, Sherratt RM. The effects of 4-aminopyridine and tetraethylammonium ions on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *J Physiol* 1981; 313:301-15.
15. Shi R, Blight AR. Differential effects of low and high concentrations of 4-aminopyridine on axonal conduction in normal and injured spinal cord. *Neuroscience* 1997; 77:553-62.
- 5 16. Jensen JM, Shi R. Effects of 4-aminopyridine on stretched mammalian spinal cord: the role of potassium channels in axonal conduction. *J Neurophysiol* 2003; 90:2334-40.
17. Blight AR. Effect of 4-aminopyridine on axonal conduction-block in chronic spinal cord injury. *Brain Res Bull* 1989; 22:47-52.
18. Hayes KC. The use of 4-aminopyridine (fampridine) in demyelinating disorders. *UHC Drug*
10 *Rev* 2004; 10:295-316.
19. Cardenas DD, Ditunno J, Graziani V, et al. Phase 2 trial of sustained-release fampridine in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007; 45: 158-68.
20. Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 1134-41.
- 15 21. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68:494-502.
22. Belavic JM. Dalfampridine (Ampyra) for multiple sclerosis. *Nurse Pract* 2010; 35:7-9.
23. Guide to the care and use of laboratory animals. 2011.
24. Tamura A, Gotoh O, Sano K. [Focal cerebral infarction in the rat: I. Operative technique and
20 physiological monitorings for chronic model]. *No To Shinkei* 1986; 38:747-51.
25. De Ryck M, Van Reempts J, Duytschaever H, Van Deuren B, Clincke G. Neocortical localization of tactile/proprioceptive limb placing reactions in the rat. *Brain Res* 1992; 573:44-60.
26. Borlongan CV, Sanberg PR. Elevated body swing test: a new behavioral parameter for rats with 6-hydroxydopamine-induced hemiparkinsonism. *J Neurosci* 1995; 15:5372-8.
- 25 27. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol* 2008; 63:272-87.
28. Dewar D, Underhill SM, Goldberg MP. Oligodendrocytes and ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23:263-74.
29. Petito CK, Olarte JP, Roberts B, Nowak TS, Jr., Pulsinelli WA. Selective glial vulnerability
30 following transient global ischemia in rat brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57:231-8.
30. Waxman SG. Demyelination in spinal cord injury and multiple sclerosis: what can we do to enhance functional recovery? *J Neurotrauma* 1992; 9 Suppl 1:S105-17.
31. Waxman SG, Utzschneider DA, Kocsis JD. Enhancement of action potential conduction following demyelination: experimental approaches to restoration of function in multiple sclerosis and
35 spinal cord injury. *Prog Brain Res* 1994; 100:233-43.
32. Hayes KC, Kakulas BA. Neuropathology of human spinal cord injury sustained in sports-related activities. *J Neurotrauma* 1997; 14:235-48.
33. Kakulas BA. A review of the neuropathology of human spinal cord injury with emphasis on special features. *J Spinal Cord Med* 1999; 22: 119-24.
- 40 34. Wu ZZ, Li DP, Chen SR, Pan HL. Aminopyridines potentiate synaptic and neuromuscular transmission by targeting the voltage-activated calcium channel beta subunit. *J Biol Chem* 2009; 284:36453-61.
35. Blight AR, Toombs JP, Bauer MS, Widmer WR. The effects of 4-aminopyridine on neurological deficits in chronic cases of traumatic spinal cord injury in dogs: a phase I clinical trial. *J Neurotrauma*
45 1991; 8:103-19.
36. Goodman AD, Hyland M. Dalfampridine in multiple sclerosis. *Drugs Today (Bare)* 2010; 46:635-9.
37. Hayes KC, Katz MA, Devane JG, et al. Pharmacokinetics of an immediate-release oral formulation of Fampridine (4-aminopyridine) in normal subjects and patients with spinal cord injury. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:379-85.
- 50 38. Donovan WH, Halter JA, Graves DE, et al. Intravenous infusion of 4-AP in chronic spinal cord injured subjects. *Spinal Cord* 2000; 38:7-15.
39. Brus-Ramer M, Carmel JB, Martin JH. Motor cortex bilateral motor representation depends on subcortical and interhemispheric interactions. *J Neurosci* 2009; 29:6196-206.
- 55 40. Cramer SC, Nelles G, Benson RR, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke* 1997; 28:2518-27.
41. Dijkhuizen RM, Ren J, Mandeville JB, et al. Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 12766-71.

У даному документі процитовані різні літературні джерела, такі як патенти, патентні заявки і публікації, розкриття яких включені, таким чином, за допомогою посилання в даний документ у повному обсязі.

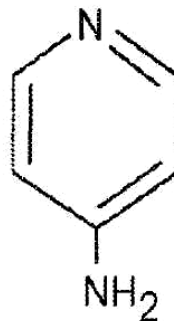
5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі в лікуванні сенсорно-рухової недостатності, пов'язаної з інсультом, у пацієнта, у якого розвився інсульт.
2. Застосування за п. 1, де пов'язаною з інсультом сенсорно-руховою недостатністю є
- 10 недостатність ходьби, недостатність функції кінцівки, недостатність функції нижньої кінцівки, недостатність м'язової сили нижньої кінцівки, недостатність м'язового тону, недостатність функції верхньої кінцівки, недостатність функції руки, недостатність тонкої координації руки, недостатність сили хапання, недостатність рівноваги або координації, недостатність загального володіння тілом, дизартрія, недостатність функції щелепи, недостатність жування або
- 15 недостатність артикуляції щелепи.
3. Застосування за п. 2, де недостатністю є недостатність ходьби.
4. Застосування за п. 3, де недостатністю ходьби є знижена швидкість ходьби.
5. Застосування за п. 4, де знижена швидкість ходьби показана за допомогою тесту ходьби на 25 футів на час (T25FW).
- 20 6. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де лікуванням є введення 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі під час стабільної хронічної фази після інсульту.
7. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де лікуванням є введення 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі на шостий місяць або через шість місяців після інсульту у пацієнта.
- 25 8. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де лікуванням є введення 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, починаючи принаймні через 8 місяців після інсульту у пацієнта.
9. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де лікуванням є введення 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, починаючи принаймні через 6 місяців після інсульту у пацієнта.
- 30 10. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де лікуванням є введення 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, починаючи принаймні через 4 місяці після інсульту у пацієнта.
11. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де лікуванням є введення 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, починаючи принаймні через 8 тижнів після інсульту у пацієнта.
12. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де лікуванням є введення 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, починаючи принаймні через 4 тижні після інсульту у пацієнта.
- 35 13. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де лікуванням є введення 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, починаючи принаймні через 1 тиждень після інсульту у пацієнта.
14. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де лікуванням є введення 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, починаючи між 2 та 7 днями після інсульту у пацієнта.
- 40 15. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де лікуванням є введення 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі, починаючи між 6 годинами та 2 днями після інсульту у пацієнта.
16. Застосування за будь-яким з пп. 1-15, де амінопіридин або його фармацевтично прийнятна сіль знаходиться в композиції з уповільненим вивільненням.
- 45 17. Застосування за п. 16, де композиція з уповільненим вивільненням забезпечує в людини T_{\max} від приблизно 2 годин до приблизно 6 годин.
18. Застосування за будь-яким з пп. 1-17, де 4-амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль уводять перорально.
19. Застосування за будь-яким з пп. 1-18, де 4-амінопіридин або його фармацевтично прийнятну
- 50 сіль уводять пацієнту два рази на добу.
20. Застосування за п. 16 або 17, де 4-амінопіридин призначений для введення два рази на добу кількістю в діапазоні від 4 до 17,5 мг, від 5 до 15 мг, від 5 до 10 мг або від 7,5 до 10 мг.
21. Застосування за п. 20, де 4-амінопіридин знаходиться в кількості 5 мг.
22. Застосування за п. 20, де 4-амінопіридин знаходиться в кількості 7,5 мг.
- 55 23. Застосування за п. 20, де 4-амінопіридин знаходиться в кількості 10 мг.
24. Застосування за п. 20, де 4-амінопіридин знаходиться в кількості 12,5 мг.
25. Застосування за будь-яким з пп. 1-18, де 4-амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль уводять пацієнту один раз на добу.
26. Застосування за п. 16 або 17, де 4-амінопіридин призначений для введення один раз на
- 60 добу кількістю в діапазоні від 8 до 30 мг, від 10 до 30 мг, від 10 до 20 мг або від 15 до 20 мг.

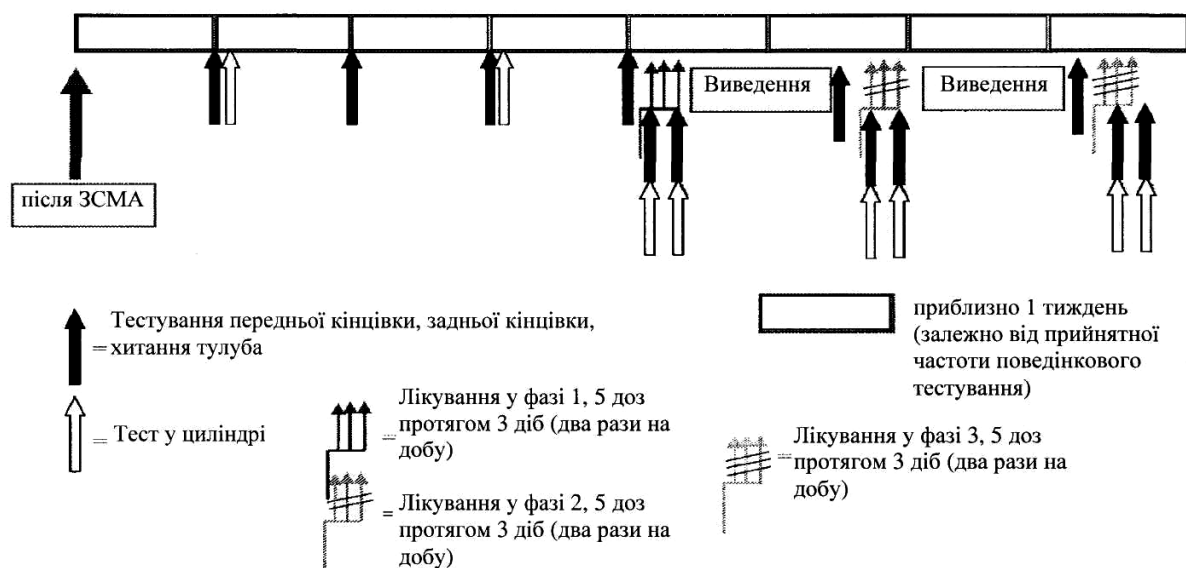
27. Застосування за п. 26, де 4-амінопіридин знаходиться в кількості 10 мг.
 28. Застосування за п. 26, де 4-амінопіридин знаходиться в кількості 15 мг.
 29. Застосування за будь-яким з пп. 18-28, де 4-амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль складають у формі таблетки.
 5 30. Застосування за будь-яким з пп. 1-29, де кількість 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі є такою, що при введенні людині одержують C_{minss} або середню C_{minss} , яка дорівнює щонайменше приблизно 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 нг/мл.
 31. Застосування за будь-яким з пп. 1-30, де кількість 4-амінопіридину або його фармацевтично прийнятної солі є такою, що при введенні людині одержують C_{minss} або середню C_{minss} в
 10 діапазоні від приблизно 12 до 20 нг/мл.
 32. Застосування за будь-яким з пп. 1-31, де 4-амінопіридин або його фармацевтично прийнятну сіль складають у композицію, яка додатково не містить холін або джерело холіну.
 33. Застосування за будь-яким з пп. 1-32, де інсульт є ішемічним інсультом.
 34. Застосування за будь-яким з пп. 1-33, яке є застосуванням 4-амінопіридину, але не його
 15 фармацевтично прийнятної солі у лікуванні.
 35. Застосування 4-амінопіридину в пероральній композиції з уповільненим вивільненням для покращення ходьби у пацієнта-людини, у якого розвився інсульт і який має недостатність ходьби.
 36. Застосування за п. 35, де 4-амінопіридин знаходиться в кількості 10 мг для введення двічі на
 20 добу.
 37. Застосування за п. 35 або 36, де покращенням ходьби є підвищення швидкості ходьби.
 38. Застосування за будь-яким з пп. 35-37, де застосуванням є введення 4-амінопіридину: (i) під час стабільної хронічної фази після інсульту, або (ii) на шостий місяць або через шість місяців після інсульту у пацієнта.
 25 39. Застосування за будь-яким з пп. 35-38, де інсульт є ішемічним інсультом.

Хімічна назва: 4-амінопіридин
 USAN: далфампридин
 Реєстраційний номер CAS: 504-24-5
 Хімічна структура:



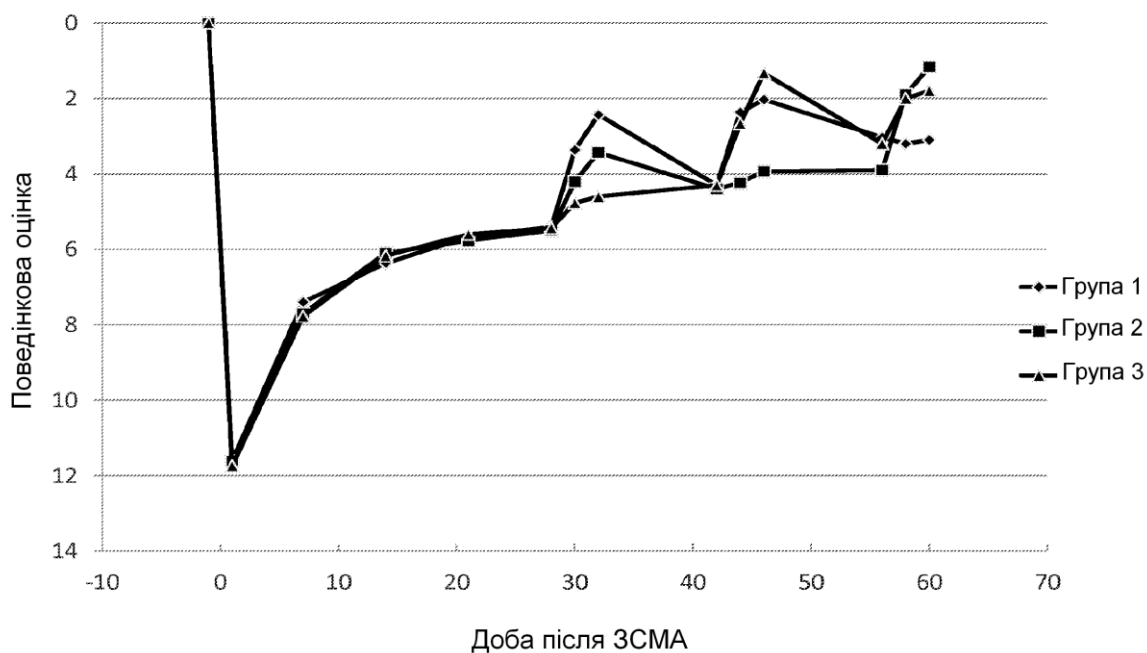
Молекулярна формула: $C_5H_6N_2$
 Відносна молекулярна маса: 94,1
 Зовнішній вигляд: біла тверда речовина
 Розчинність: розчинність у воді ≥ 50 мг/мл
 Температура плавлення: від 157 до 162 °C

Фіг. 1



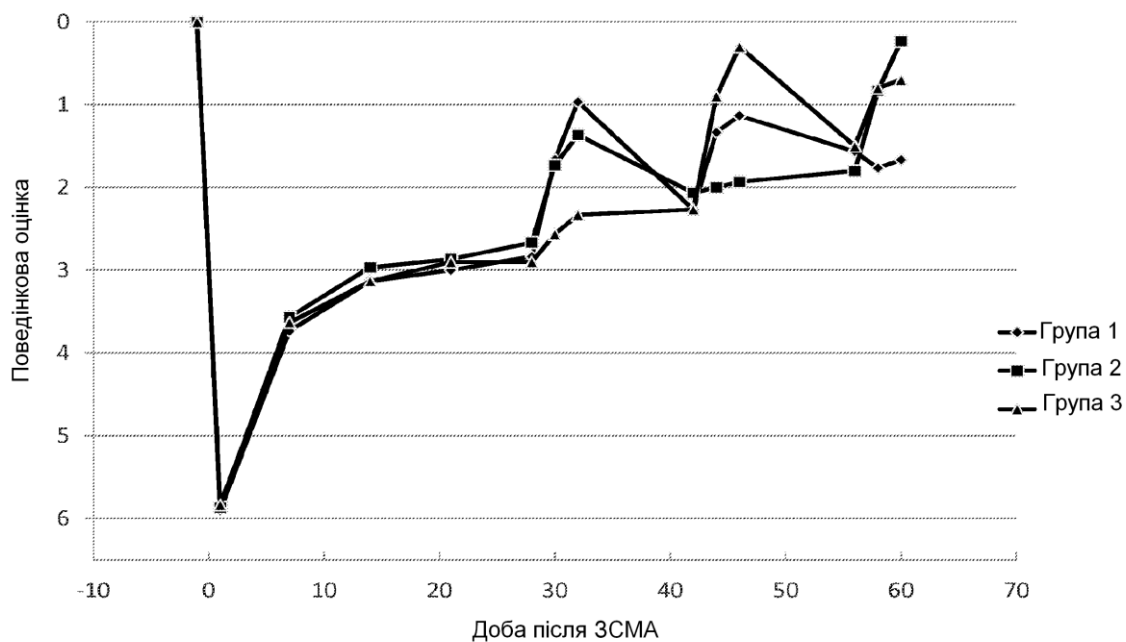
Фіг. 2

	-1	1	7	14	21	28	30	32	42	44	46	56	58	60
Група 1	0.00	11.60	7.40	6.37	5.67	5.40	3.37	2.43	4.30	2.37	2.03	3.03	3.20	3.10
Група 2	0.00	11.60	7.70	6.10	5.77	5.50	4.20	3.43	4.40	4.23	3.93	3.90	1.90	1.17
Група 3	0.00	11.73	7.77	6.17	5.60	5.43	4.77	4.60	4.30	2.67	1.33	3.20	2.00	1.80

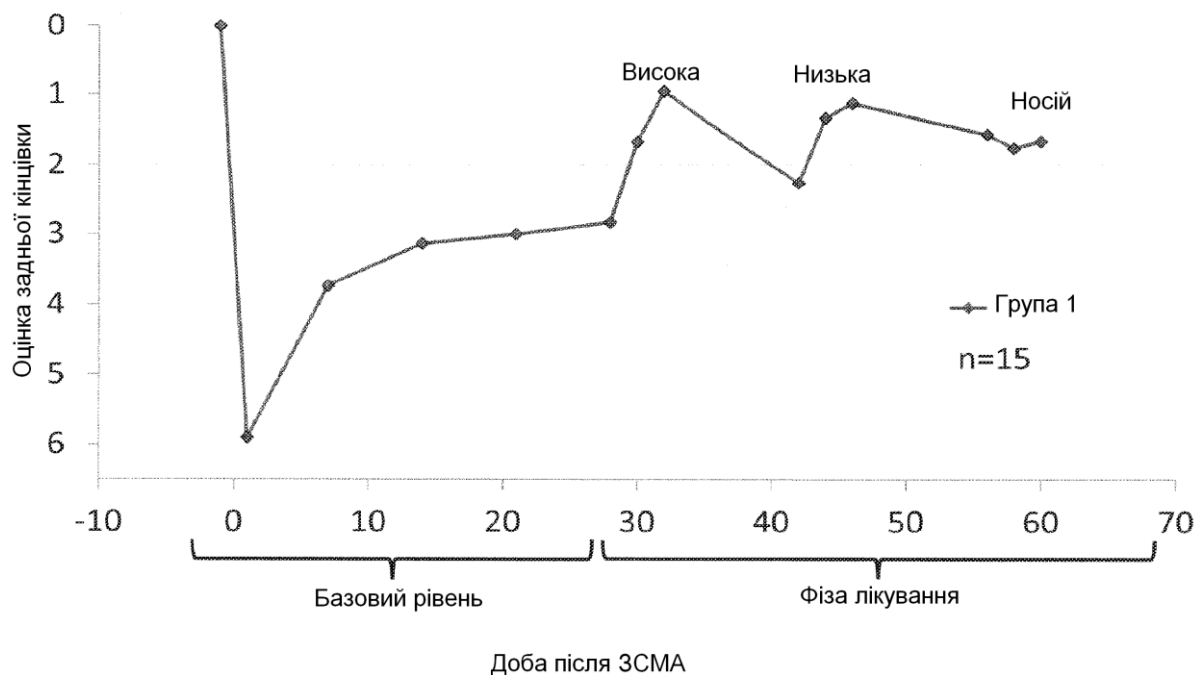


Фіг. 3

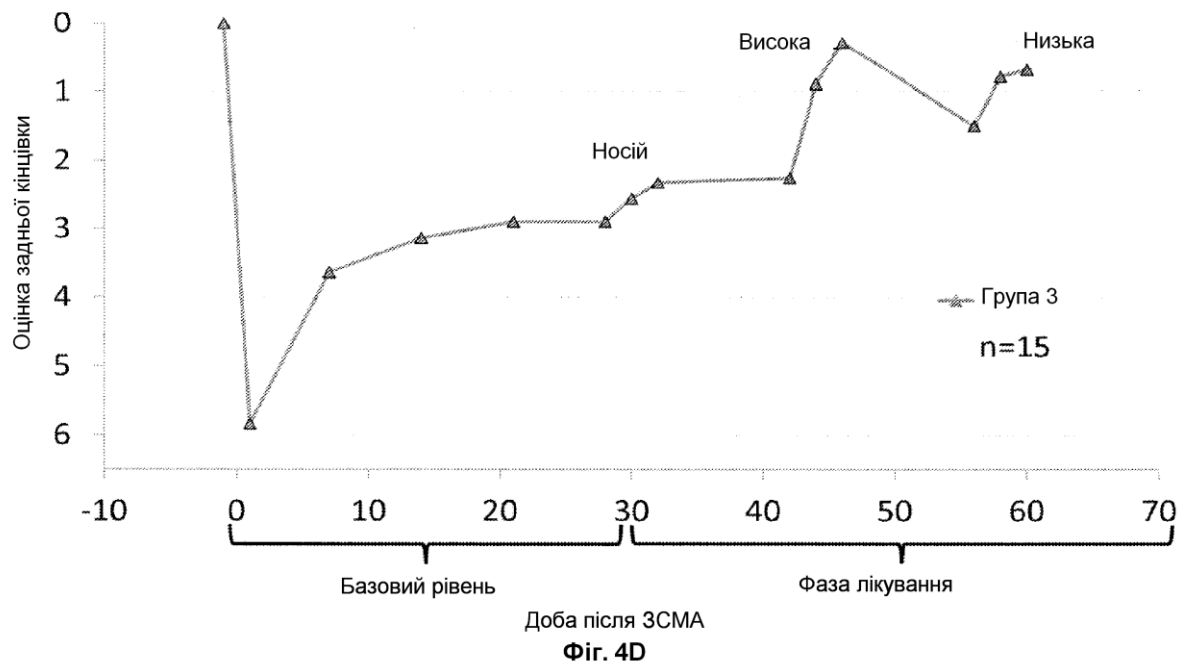
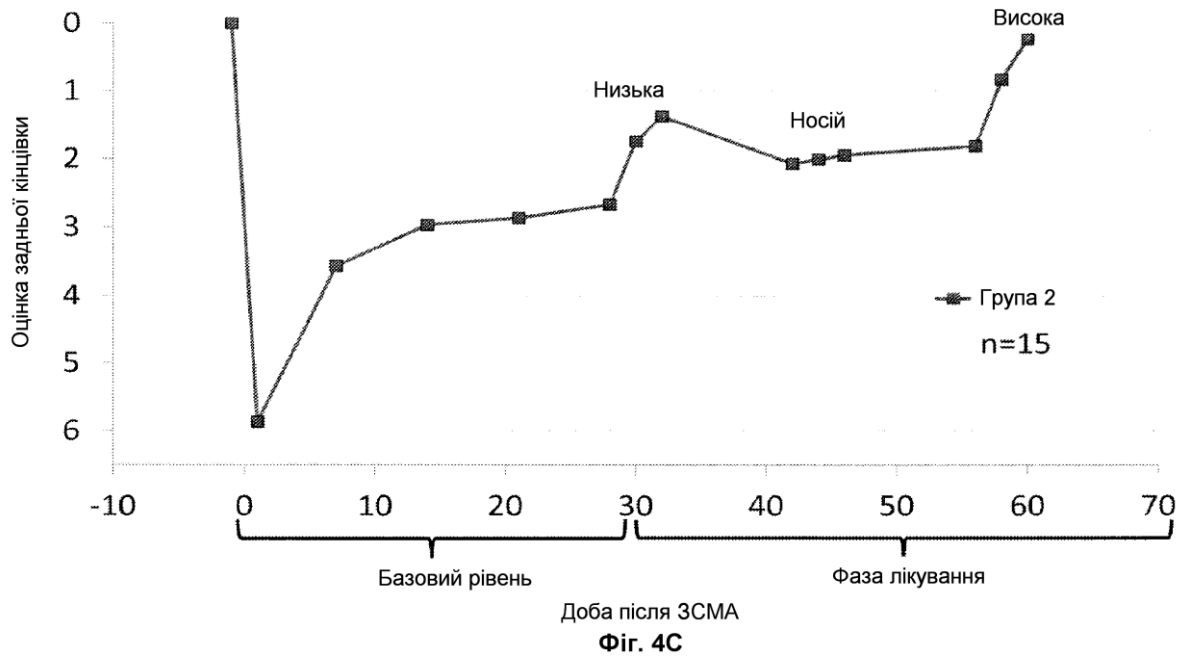
	-1	1	7	14	21	28	30	32	42	44	46	56	58	60
Група 1	0.00	5.90	3.73	3.13	3.00	2.83	1.67	0.97	2.27	1.33	1.13	1.57	1.77	1.67
Група 2	0.00	5.87	3.57	2.97	2.87	2.67	1.73	1.37	2.07	2.00	1.93	1.80	0.83	0.23
Група 3	0.00	5.83	3.63	3.13	2.90	2.90	2.57	2.33	2.27	0.90	0.30	1.50	0.80	0.70



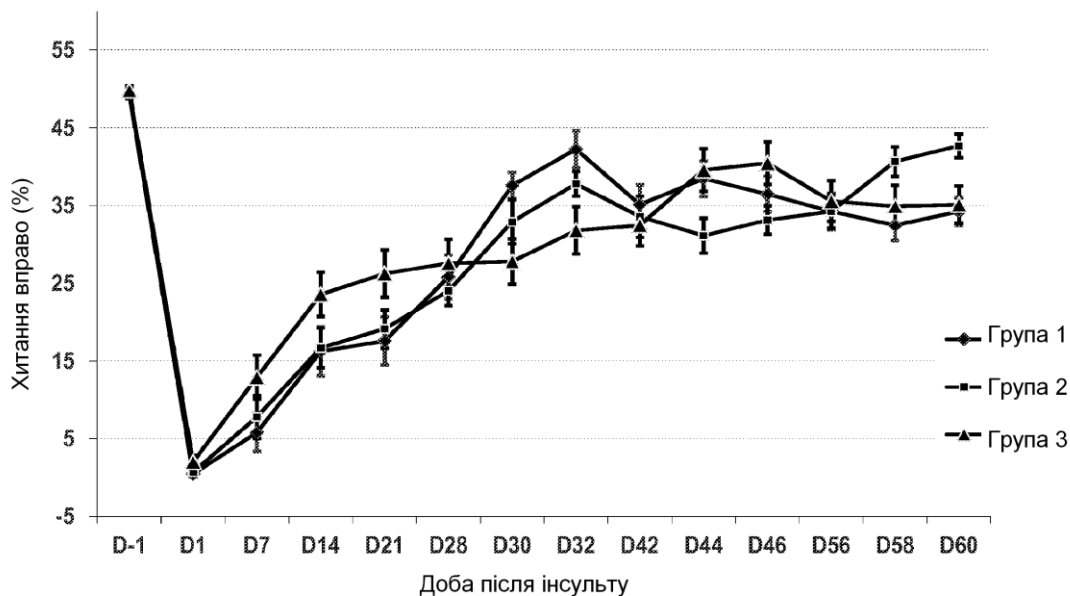
Фіг. 4А



Фіг. 4В

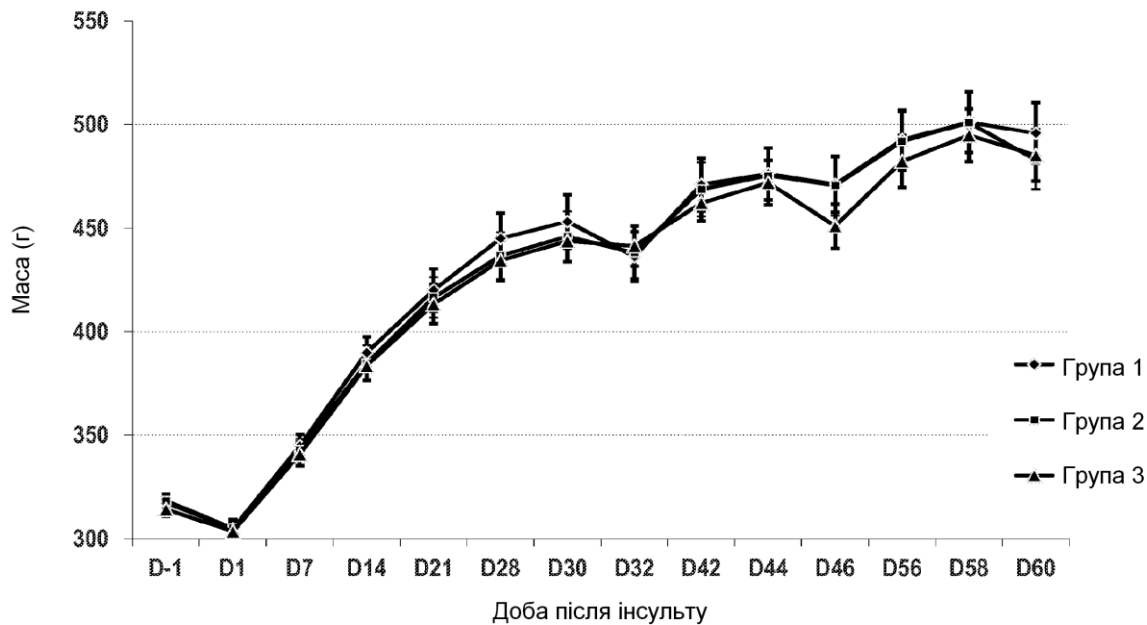


	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
Група 1	49.33	0.44	5.78	16.22	17.56	25.78	37.56	42.22	35.11	38.44	36.44	34.22	32.44	34.22
Група 2	49.33	0.67	7.78	16.67	19.11	24.00	32.89	37.78	33.56	31.11	33.11	34.22	40.67	42.67
Група 3	49.78	2.00	12.89	23.56	26.22	27.56	27.78	31.78	32.44	39.56	40.44	35.56	34.89	35.11



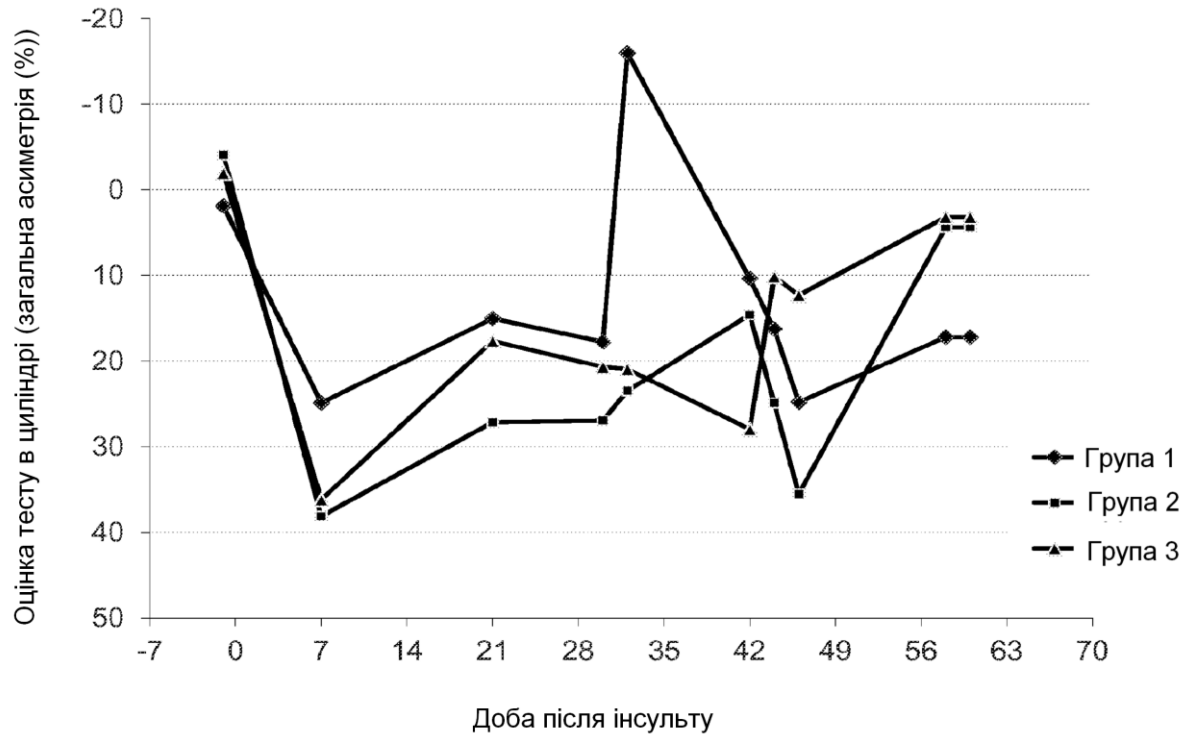
Фіг. 5

	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
Група 1	317.3	304.7	344.7	389.8	420.1	445.0	453.1	436.3	471.1	476.2	471.1	492.7	501.1	495.8
Група 2	318.3	304.9	343.0	384.7	416.5	436.7	446.0	438.1	468.7	475.4	470.6	491.9	500.9	483.0
Група 3	314.1	303.5	340.8	383.5	413.3	434.3	443.7	441.3	462.1	471.9	451.0	482.3	494.9	485.1



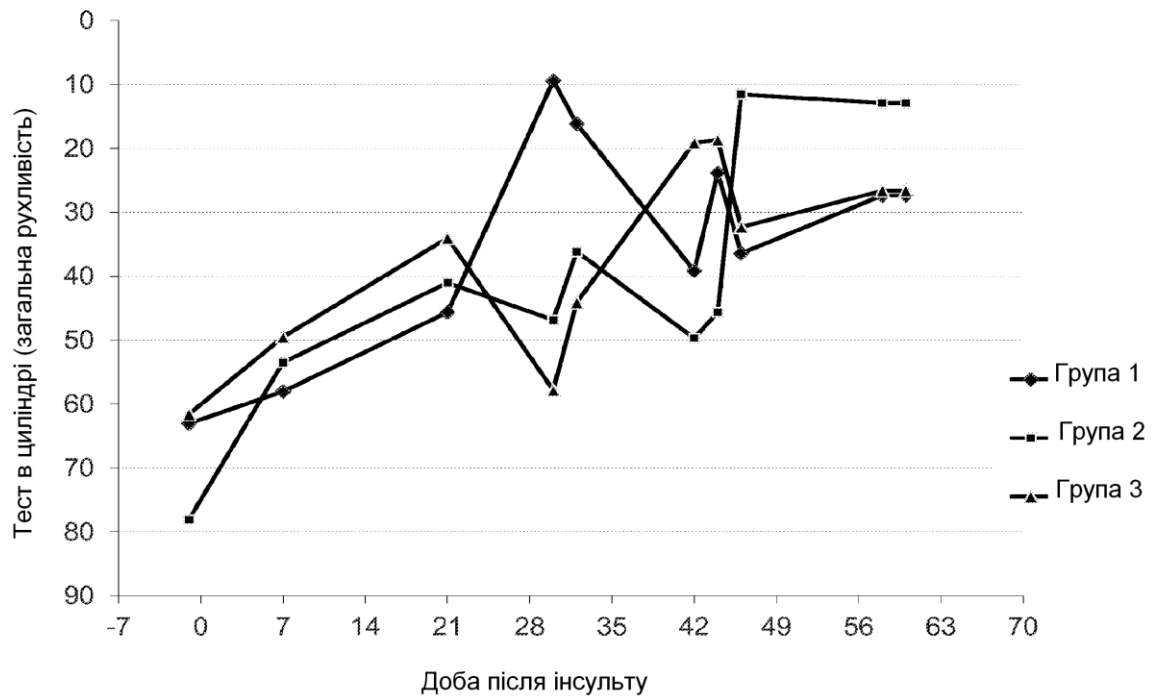
Фіг. 6

	-1	7	21	30	32	42	44	46	58	60
Група 1	1.92	24.90	15.05	17.78	-15.95	10.38	16.29	24.83	17.21	17.21
Група 2	-4.05	38.14	27.16	26.98	23.50	14.61	24.91	35.52	4.43	4.43
Група 3	-1.90	36.20	17.68	20.72	20.96	27.98	10.17	12.32	3.23	3.23

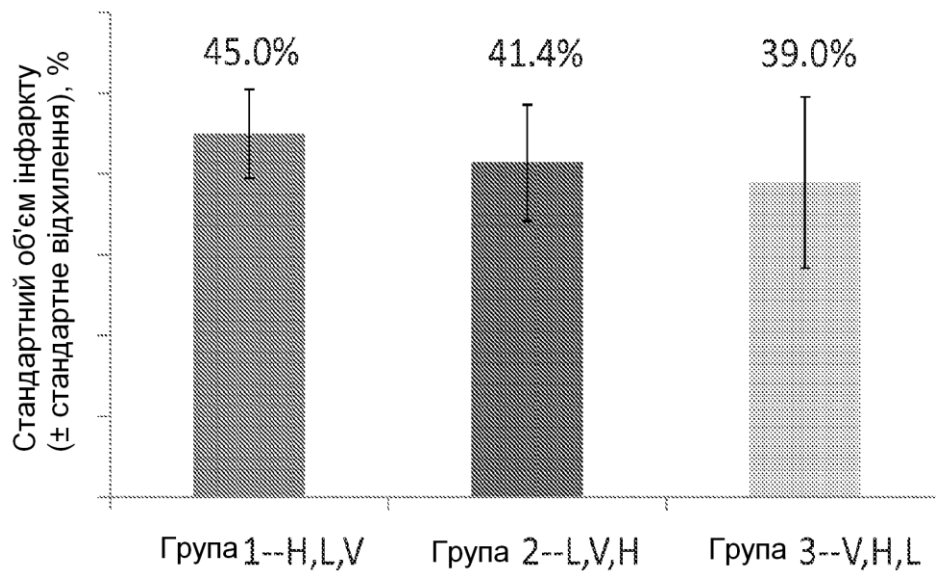


Фіг. 7

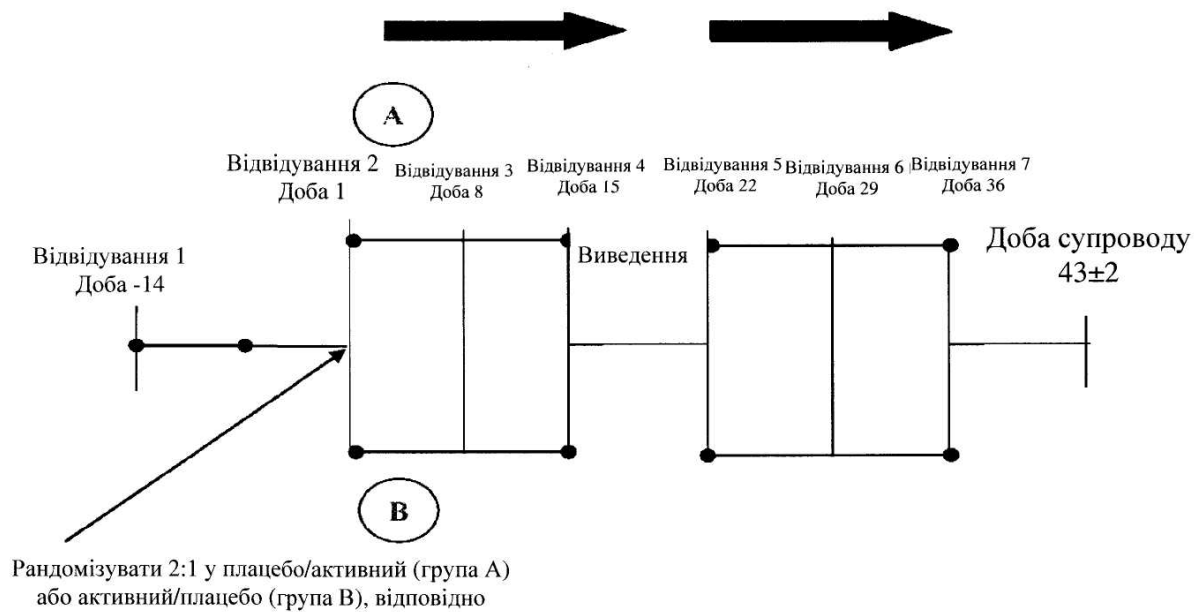
	-1	7	21	30	32	42	44	46	58	60
Група 1	63.07	58.07	45.67	9.47	16.20	39.20	23.87	36.47	27.40	27.40
Група 2	78.07	53.53	41.07	46.87	36.20	49.73	45.67	11.60	12.93	12.93
Група 3	61.60	49.53	34.07	57.87	44.13	19.13	18.73	32.33	26.67	26.67



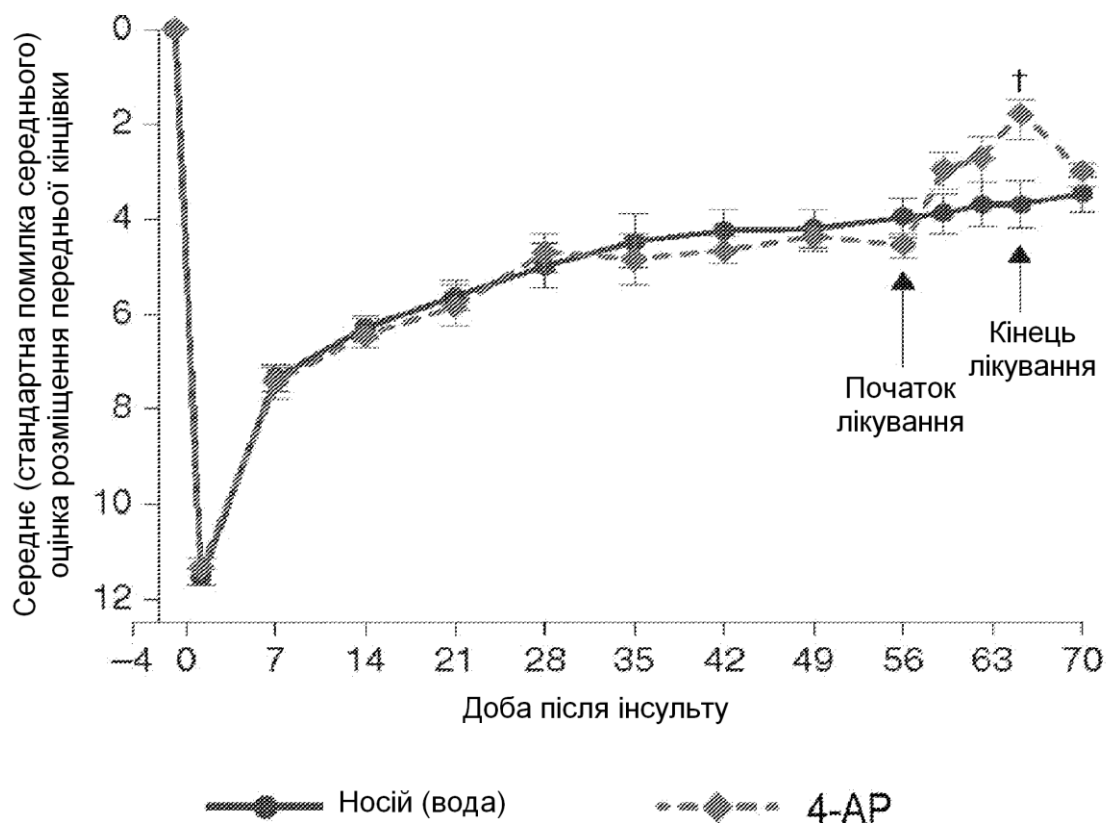
Фіг. 8



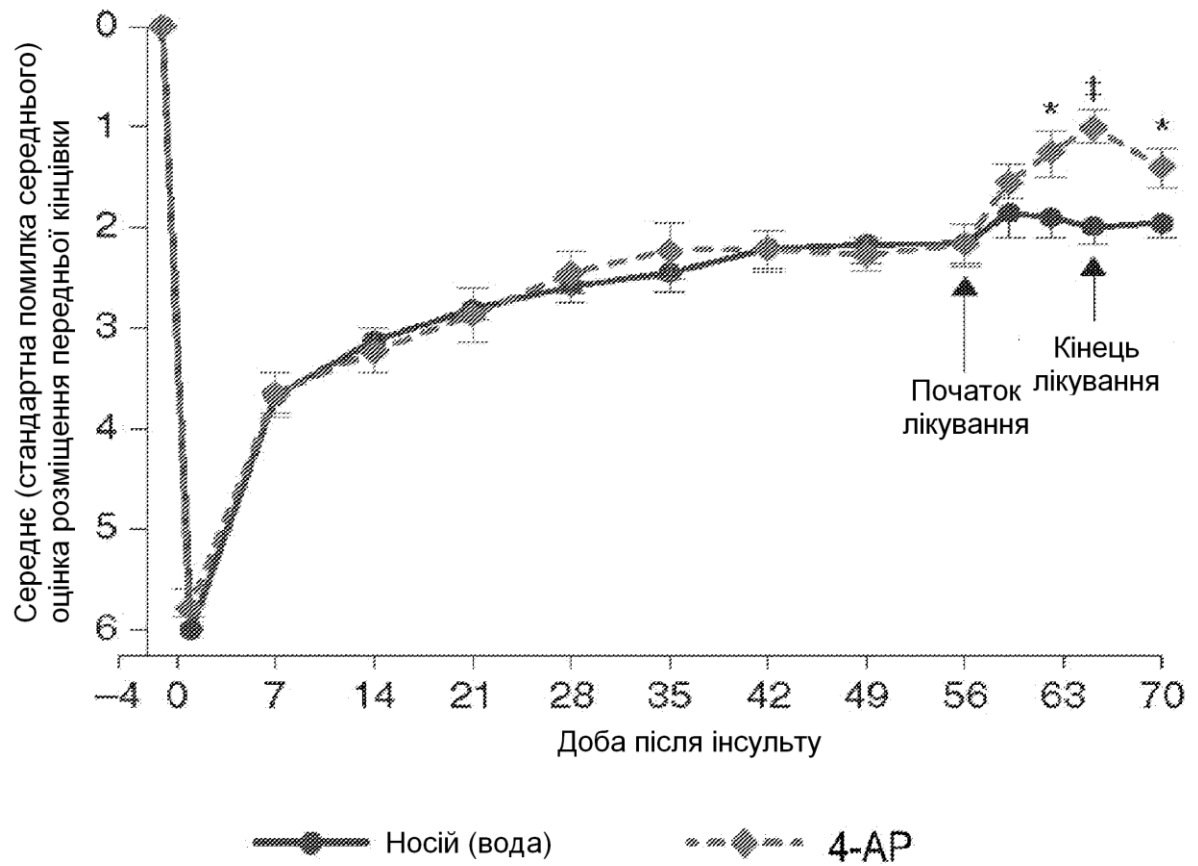
Фіг. 9



Фіг. 10



Фіг. 11



Фіг. 12

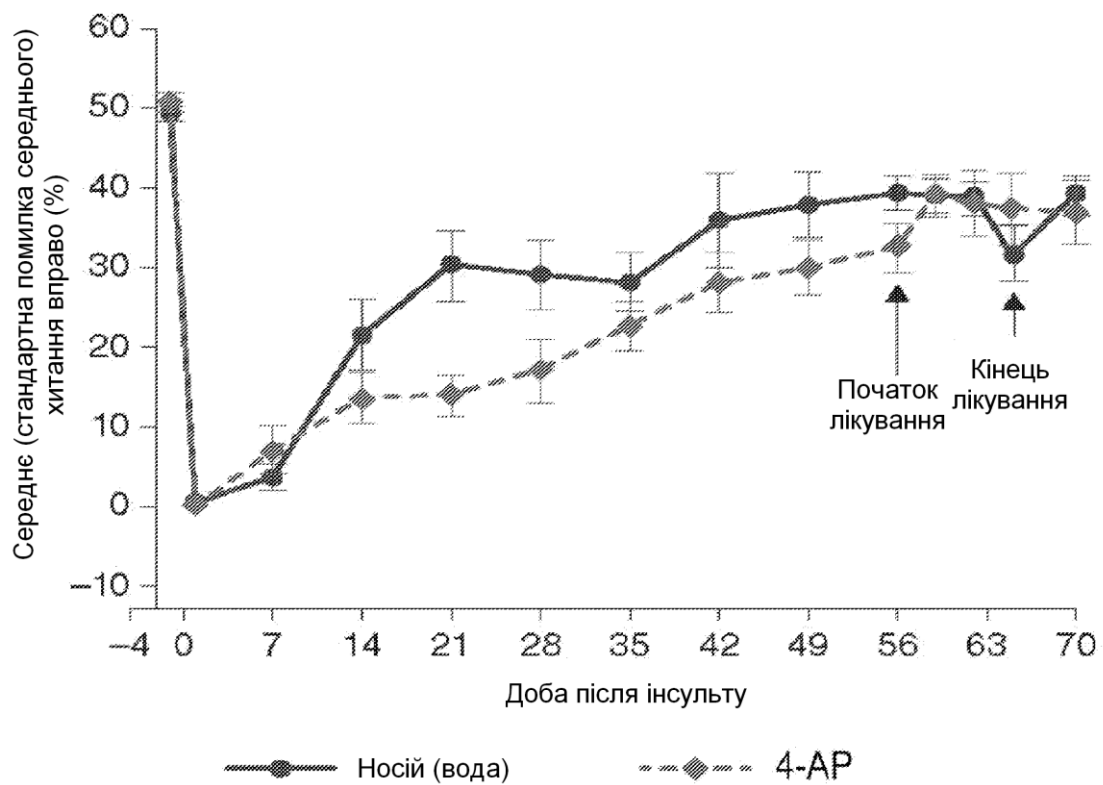


Fig. 13

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601