



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 2 889 033 B1**

(51)

Int. Cl.

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI
PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE**

(10) Registreeringu number: E015583	(73) Patendiomanik: Forum Pharmaceuticals Inc. 225 Second Avenue, Waltham, MA 02451, US
(11) Patendikirjelduse tõlke number: EE-EP 2 889 033 B1	(72) Leiutise autorid: Koenig, Gerhard 1662 Commonwealth Ave., Newton, MA Massachusetts 02465, US
(30) Prioriteediandmed: 19.11.2008 US 116106 P	Chesworth, Richard 88 Kingston Stree Unit 5F, Boston, MA Massachusetts 02111, US
(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: 19.11.2009	Shapiro, Gideon 5507 NW 80th Avenue, Gainesville, FL Florida 32653, US
(96) Euroopa patendi-taotluse number: 15151165.6	(74) Patendivolinik: Harald Tehver Patendibüroo Turvaja OÜ Liivalaia 22, 10118 Tallinn, EE
(97) Euroopa patendi väljaand-misest teatamise kuupäev: 21.03.2018	
(97) Euroopa patendi number: EP 2 889 033	
Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: 18.06.2018	
Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: 15.08.2018	

(54) Skisofreenia negatiivsete sümptomite ravi (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi ja selle farmatseutiliselt vastuvõetavate sooladega

SKISOFREENIA NEGATIIVSETE SÜMPTOMITE RAVI (R)-7-KLORO-N-(KINUKLIDIIN-3-ÜÜL)BENSO[b]TIOFEEN-2-KARBOKSAMIIDI JA SELLE FARMATSEUTILISELT VASTUVÕETAVATE SOOLADEGA

Kirjeldus

5 **Taust**

Nikotiini atsetüülkoliini retseptorid (nAChR) moodustavad ioonikanalite perekonna, mis aktiveeritakse atsetüülkoliiniga. Funktsionaalsed retseptorid sisaldavad viis allühikut ja olemas on arvukalt retseptorite alamtüüpe. Uuringud on näidanud, et kesksed nikotiini atsetüülkoliini retseptorid on seotud õppimise ja mälu. Alfa-7
10 alatüübi nikotiini atsetüülkoliini retseptorid on levinud hipokampuses ja ajukooses.

WO 2003/055878 kirjeldab erinevaid alfa-7 nAChR-i agoniste, mis on väidetavalt kasulikud kognitsiooni parandamiseks. WO 2003/055878 viitab sellele, et alfa-7 nAChR-i teatud agonistid on kasulikud taju, kontsentratsiooni, õppimise või mälu parandamiseks, eriti pärast kognitiivseid häireid nagu need, mis esinevad näiteks
15 sellistes olukordades/haiguste/sündroomide puhul nagu kerge kognitiivne häire, vanusega seotud õppimis- ja mäluhäired, vanusega seotud mälukadu, Alzheimeri tõbi, skisofreenia ja teatud muud kognitiivsed häired. Kirjeldatud ühendite seas on (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiid ja selle farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad.

20 **Kokkuvõte**

Vastavalt patendinõudlusele on olemuseks (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiid või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool või farmatseutiline kompositsioon, mis sisaldab (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola,
25 kasutamiseks skisofreenia negatiivsete sümptomite all kannatava isiku ravimeetodis, kusjuures (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola manustatakse patsiendile päevas annuses 0,1 mg - 3 mg. On leitud, et (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiid võib avaldada inimestele prokognitiivseid toimeid ootamatult väikestes

annustes. Seega võib (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi ja selle farmatseutiliselt vastuvõetavaid sooli kasutada ootamatult madalatel annustel, et parandada kognitsiooni indiviididel, kes kannatavad häiritud kognitsiooni all ja tervetel indiviididel (st indiviididel, kellel puudub ilmne kognitiivne defitsiit). Näiteks võib seda kasutada kognitsiooni parandamiseks patsientidel, kes kannatavad Alzheimeri tõve, skisofreenia ja muudes häirete all, nagu muud neurodegeneratiivsed haigused (nt Huntingtoni tõbi või Parkinsoni tõbi) ja tähelepanupuudulikkuse häire. Seda võib kasutada teatud häirete raviks, näiteks Alzheimeri tõve, skisofreenia (nt paranoiline tüüp, desorganiseeritud tüüp, katatooniline tüüp ja diferentseerumata tüüp), skisofreniformse häire, skisoafektiivse häire, luululise häire, skisofreenia positiivsete sümptomite, skisofreenia negatiivsete sümptomite puhul päevases annuses 3 mg, 2,70 mg, 2,50 mg,

2,25 mg, 2 mg, 1,75 mg, 1,50 mg, 1,25 mg, 1 mg, 0,7, 0,5, 0,3 mg või isegi 0,1 mg. Seda ühendit saab kasutada kognitsiooni ühe või mitme aspekti parandamiseks, näiteks ühe või enama täidesaatva funktsiooni, mälu (nt töömälu), sotsiaalse tunnetuse, visuaalse õppimise, verbaalse õppimise ja töötlemise kiiruse parandamiseks.

Siin on kirjeldatud patsiendi ravimise meetodeid, manustades farmatseutilist kompositsiooni, mis sisaldab (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola päevases annuses: 3 mg, 2,70 mg, 2,50 mg, 2,25 mg, 2 mg, 1,75 mg, 1,50 mg, 1,25 mg, 1 mg, 0,7 mg, 0,5 mg, 0,3 mg või 0,1 mg. Ravi võib parandada ühte või enamat kognitiivsuse aspekti (nt visuaalne motoorne oskus, õppimine, hilineud mälu, tähelepanu, töömälu, visuaalne õppimine, töötlemise kiirus, valvsus, verbaalne õppimine, visuaalne motoorne funktsioon, sotsiaalne tunnetus, pikaajaline mälu, täidesaatev funktsioon jne). Neid meetodeid võib kasutada järgmiste haiguste raviks: Alzheimeri tõbi, skisofreenia (nt paranoiline tüüp, desorganiseeritud tüüp, katatooniline tüüp ja diferentseerumata tüüp), skisofreniformne häire, skisoafektiivne häire, luululine häire, skisofreenia positiivsed sümptomid või skisofreenia negatiivsed sümptomid.

"Annus" on patsiendile manustatava aktiivse farmatseutilise koostisaine (API - *active pharmaceutical ingredient*) kogus. Näiteks 1 mg annus tähendab igale patsiendile iga päev 1 mg API manustamist.

5 "Aktiivne farmatseutiline koostisaine" on määratletud kui kas (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vesinikkloriid, (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiid, (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vesinikkloriidi monohüdraat või (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vesinikkloriidi solvaat.

10 Kus solvaat kujutab stöhhiomeetrilist suhet 0,1 kuni 10 lahusti molekuli võrreldes (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vesinikkloriidi või (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidiga. Lahusti molekulide hulka kuuluvad, ent mittepiiravalt, vesi, metanool, 1,4-dioksaan, etanool, isopropanool või atsetoon. Mõnel juhul on eelistatud solvaat vesi.

15 "Testühend" on (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vesinikkloriid.

"EC_{ref}" on ravimaine kontsentratsioon, mis tekitab kloonitud inimese alfa-7 retseptoriga transfekteeritud ootsüütides samasuguse vastuse nagu 50 µM atsetüülkoliin. Kloonitud inimese alfa-7 retseptori maksimaalne stimulatsioon toimub atsetüülkoliini kontsentratsioonil >250 µM.

20 JOONISED

Joonis FIG 1 kujutab uuringu tulemusi testühendi mõju kohta P50-filtreerimisele. Vasakpoolne paneel kujutab rühma määrangu funktsioonina algtaseme järgi kohandatud keskmist P50 filtreerimissuhet (T/C) [F = 1,16, P = 0,36]. Legendis on märgitud iga keskmise standardhälbed. Tulbad (vasakult paremale) tähistavad platseebot, 0,3 mg testühendit ja 1,0 mg testühendit. Parempoolne paneel kujutab rühma määrangu funktsioonina algtaseme järgi kohandatud keskmist P50 erinevust (C-T) [F = 3,97, P = 0,07]. Legendis on märgitud iga keskmise standardhälbed. Tulbad vasakult paremale tähistavad platseebot, 0,3 mg testühendit ja 1,0 mg testühendit.

Joonis FIG 2 kujutab uuringu tulemusi testühendi mõju kohta P100-filtreerimisele. Vasakpoolne paneel kujutab rühma määrangu funktsioonina algtaseme järgi kohandatud keskmist N100 filtreerimissuhet (T/C) [F = 3,04, P = 0,10]. Legendis on märgitud iga keskmise standardhälbed. Tulbad vasakult paremale tähistavad platseeboot, 0,3 mg testühendit ja 1,0 mg testühendit. Parempoolne paneel kujutab rühma määrangu funktsioonina algtaseme järgi kohandatud keskmist N100 erinevust (C-T) [F = 1,02, P = 0,38]. Legendis on märgitud iga keskmise standardhälbed. Tulbad vasakult paremale tähistavad platseeboot, 0,3 mg testühendit ja 1,0 mg testühendit.

Joonis fig 3 kujutab uuringu tulemusi testühendi mõju kohta MMN amplituudile ja P00 amplituudile. Vasakpoolne paneel kujutab MMN-i rühma määrangu funktsioonina [F = 4,96, P = 0,02]. Legendis on märgitud iga keskmise standardhälbed. Tulbad vasakult paremale tähistavad platseeboot, 0,3 mg testühendit ja 1,0 mg testühendit. Parempoolne paneel kujutab P300 amplituudi (mikrovoltides eelstiimuli pingesuhtes), mõõdetuna Pz peanahal reaktsioonina, mida põhjustab haruldane, ent kõrvaline stiimul. Grupi määramise efekt: F = 6,88, P = 0,008. Legendis on märgitud iga keskmise standardhälbed. Tulbad vasakult paremale tähistavad platseeboot, 0,3 mg testühendit ja 1,0 mg testühendit.

Üksikasjalik kirjeldus

Allpool kirjeldatakse kliinilisi inimuringuid, mis näitavad, et (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiid avaldab positiivset mõju kognitsioonile ootamatult madala päevase annuse 1 mg või vähema puhul. Positiivseid mõjusid on täheldatud nii skisofreeniat põdevatel patsientidel kui ka normaalsetel isikutel. Allpool kirjeldatakse ka uuringuid, mis näitavad, et (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vaba kontsentratsioon inimestel, manustatuna päevase 1 mg annusena ((R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vesinikkloriidi) on vähemalt suurusjärk madalam kui see, mida eeldatakse olevat vajalik, et avaldada positiivset mõju kognitiivsele funktsioonile või mis võib parandada sensoorseid elektrofüsioloogilisi reaktsioone, mis korreleeruvad skisofreenia patsientide kognitiivse ja funktsionaalse võimekusega. Allpool kirjeldatakse ka uuringuid, mis näitavad, et (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-

üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidil on inimestel ootamatult pikk poolväärtusaeg võrreldes loomadel läbiviidud eelkliiniliste uuringute alusel eeldatuga.

Kuna (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiid võib parandada kognitsiooni ootamatult madalal vabal plasmakontsentratsioonil, põhjustab ta ise tõenäoliselt vähem kahjulikke kõrvaltoimeid ja ei ilmuta tõenäoliselt kahjulikke koostoimeid teiste ravimainetega. Ootamatult madala nõutava vaba plasma-kontsentratsiooni ja pika poolväärtusaja tõttu on (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidil eeldatavalt spetsiifilised ravimaine omadused. Need omadused hõlmavad suurt ohutusmäära ja soodsat annustamisskeemi (nt üks kord päevas manustamine), millest mõlemad on väga kasulikud kognitiivsete defektidega patsientide ravimisel, samuti nende patsientide ravimisel, kes vajavad täiendavaid ravimeid.

Mõju skisofreeniaga patsientide kognitsioonile

Allpool kirjeldatud uuringud näitavad, et (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vesinikkloriid võib parandada sensoorseid elektrofüsioloogilisi reaktsioone, mis korreleeruvad skisofreeniat põdevate patsientide kognitiivse ja funktsionaalse võimekuse paranemisega. Neid mõjusid täheldati nii madala päevase annuse korral kui 0,3 mg.

Skisofreenia patsientidel esineva tähelepanupuuduse mõistmise mudelina on juba ammu kasutatud kesknärvisüsteemi võime kahjustumist pärssida ebaolulist sensoorset teavet. Selle võime mõõtmiseks on üldiselt kasutatud kahte lähenemisviisi (vaata (Heinrichs, 2004; Potter et al., 2006; Turetsky et al., 2007; Umbricht and Krljes, 2005) ülevaadeteks ja metaanalüüsideks): (1) sensoorne filtreerimisparadigma, milles ühe stiimuli esinemine tavaliselt pärsib kiirelt järgneva stiimuliga tekitatud vastust. Skisofreeniaga patsientidel esineb tavaliselt väiksem teise reageeringu pärssimine (*gating*). (2) imelik või orienteeruv paradigma, milles haruldane või ootamatu sündmus põhjustab skisofreenia patsientidel vähenenud reageeringu, sest tähelepanuressursid on ebasobivalt keskendunud vähem olulistele keskkonnaaspektidele.

Ajutegevuse hindamiseks kasutatakse harilikult kahte reageeringut: (1) kuuldav P50-vastus, mille kutsub esile klõpsupaari teine osapool; ja (2) mittevastavuse negatiivsus (MMN) või N2-vastus, mis on esile kutsutud harva esineva puhta tooniga, millel pole patsiendile teavitatult tähtsust. Skisofreeniaga patsientidel on teatatud ebanormaalsustest nii P50-filtreerimise kui ka MMN-i puhul. Allpool kirjeldatakse uuringuid, mis hindavad mõlemat nimetatud reageeringut patsientidel, keda ravitakse (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vesinikkloriidsoolaga ("testühend"). Allpool on toodud ka uuringud, milles hinnatakse testühendi mõju esilekutsutud reaktsiooni N100 ja P300 komponentidele. Need komponendid ilmnevad pärast P50 komponenti ning on sama palju seotud tähelepanuga, ja mäluga, ülesandeks oluliste stiimulite suhtes kui ka närviprotsessidega, mille abil ülesande ebaolulised stiimulid filtreeritakse (Turetsky et al., 2007; Sandman and Patterson, 2000).

P50-i sensoorse filtreerimise neurobioloogia on hästi dokumenteeritud inim- ja loomsubjektide uuringutes. Selle regulatsioon tugineb suuresti hipokampuse terviklikkusele ja radadele, mis loovad hipokampusele sisendi (Adler et al., 1998). Näiteks mediaalsest tuuma vaheseinast pärit kolinergilise raja kahjustused katkestavad filtreerimisreaktsiooni, nagu ka madala afiinsusega nikotiinireseptorite antagonistid. On näidatud, et kolinergilised agonistid, sealhulgas nikotiin ise (Adler et al., 1993, Duncan et al., 2001) parandavad P50-filtreerimist (Freedman et al., 2001; Olincy et al., 2006).

MMN-i neurobioloogia on keerulisem. Kuvamisuuringud näitavad, et primaarsed ja sekundaarsed kuulmispiirkonnad oimusagaras on selle tekkeks olulised (Naatanen and Alho, 1995). Sellesse on kaasatud ka dorsolateraalne prefrontaalne ajukoor (Schall et al., 2003). MMN-i aluseks olevad neurotransmitterite süsteemid on väheuuritud ja suures osas tundmatud. Kuid, nagu P50 puhul, paistavad nikotiini kolinergilised süsteemid olema olulised (Baldeweg et al., 2006; Dunbar et al., 2007).

P300 ja N100 tundlikkus kolinergiliste ühendite suhtes on teada juba hulk aastaid (Dierks et al., 1994; Kaga et al., 1992). Erinevad kolinergilised antagonistid - nagu skopolamiin - vähendavad põhjalikult nende komponentide amplituudi. Seevastu on nende komponentide amplituud märkimisväärselt paranenud koliinesteraasi

inhibiitorite (Katada et al., 2003; Werber et al., 2001) ja muude ühendite poolt, mis suurendavad kolinergilist aktiivsust (Easton and Bauer, 1997).

Eespool kirjeldatud testi kasutati uuritava ühendi mõju uurimiseks skisofreenia all kannatavatele patsientide kognitsioonile. Enne testimist manustati patsiendile: 1 mg
5 testühendit päevas, 0,3 mg testühendit päevas või manustati platseebot 20 päeva jooksul. Isikuid testiti allpool kirjeldatud viisil.

P50 laineid tekitati klõpsudega, kestusega 1 ms, rühmitatud klassikaliste S1-S2 järjestuste paaridena ja esitati kuulmekanalitesse sisestatud kuularite kaudu. Klõpsu intensiivsust kohandati individuaalselt 50 dB üle kuulmisläve. Vaheaeg S1-st S2-ni oli
10 fikseeritult 500 ms. Klõpsupaaride vaheline vaheaeg varieerus vahemikus 7-11 sekundit. Iga 5 või enama katseploki kohta esitati kokku 30 paari klõpse, kusjuures iga ploki vahele oli jäetud üheminutiline puhkeperiood.

EEG vastused klõpsudele võimendati 10 K-ni ja filtreeriti (läbipääsuriba = 3-30 Hz, 12 db langus). Neid koguti 63 tinaelektroodilt, mis olid paigaldatud elektroodikupli
15 abil (Compumedics Neuroscan, Inc.). Sama tüüpi täiendavad elektroodid paigaldati otsaesise keskele (maa) ja vertikaalses suunas vasaku silma kohale ja alla. Elektroodidevahelised impedantsid jäid alla 10 k Ω . Kõik salvestised tehti kui isik istus püstasendis ja lõdvestunult, kuid ärkvel.

EEG ja silmade liikumise signaalid registreeriti analoog-muunduriga, mis oli
20 programmeeritud, et säilitada EEG aktiivsus alates 50 ms enne ja kuni 325 ms pärast klõpsu algust. Registreerimiskiirus oli 1000 Hz. Digiteeritud signaalid salvestati andmebaasi järgnevas analüüsimiseks.

Sõeluti 150 S1 ja S2 reaktsioonide laotust ja kõrvaldati need laotused, kus pingehälbed olid üle 100 mikrovoldi silma liikumise kanalites. Ülejäänud
25 aktsepteeritud laotustest moodustati ajapunktide keskmised. Rühma määrangust mitteteadlik uurija uuris visuaalselt esilekutsutud potentsiaali lainekujusid FCz-elektroodide alal. Võimaluse korral tuvastas uurija negatiivse süvendi vahetult enne P50, P50 enda ja järgneva N100 komponendi juures. Tuleb tunnistada, et selget P50

komponenti ei saanud kõigil patsientidel visuaalselt tuvastada kõigis ajapunktides. Nendel juhtudel kodeeriti andmed puuduvatena.

P50 vastuse amplituud arvutati P50 tipu ja eelneva negatiivse süvendi vahelise pinge erinevusena. Seejärel arvutati P50 filtreerimissuhe (Olincy et al., 2006) kui teise (testi) 5 stiimuli P50 vastuse amplituud jagatult esimese (konditsioneerimise) stiimuli P50 vastuse amplituudiga. Väikest filtreerimissuhet peetakse normaalseks või optimaalseks. Samuti mõõdeti P50 amplituudide erinevust (Fuerst et al., 2007). See oli konditsioneerimisstiimuli P50 vastuse amplituud miinus testimisstiimuli P50 vastuse amplituud. Suur P50 amplituudide erinevus näitab normaalset filtreerimist.

10 N100 amplituud arvutati kui N100 tipp-pinge miinus keskmine pingeline lühikese, 50 ms eelstiimuli perioodi jooksul. Nagu ka P50 korral, arvutati N100 reaktsioonid konditsioneerimis- ja testimisstiimulite suhtena, samuti erinevused.

MMN ja P300 komponendid ilmsid nn "imeliku" järjestuse ajal. Stimuleeriv järjestus oli madalamate (500 Hz) ja kõrgemate (1000 Hz) puhaste toonide seeria, mis 15 esitati kiirusega 1 toon 0,6 s jooksul. Toonid olid kestusega 50 ms, 50 dB üle kuulmisläve ja juhuslikus järjestuses. Kõrgem toon oli "imelik" sündmus. Kogu 600 tooni seerias toimus see tõenäosusega 0,2. Teine toon tekkis täiendava tõenäosusega 0,8. Patsientidel tehti ülesandeks ignoreerida toone ja selle asemel tutvuda süles hoitava ajakirjaga.

20 Ülesande käigus digiteeriti EEG ja EOG aktiivsust kiirusega 500 Hz kanali kohta 50 ms enne ja 500 ms pärast stiimulite algust. Simapilgutuste või silmade liikumisega saastunud katsed eemaldati. Autonoomne programm filtreeris digitaalselt (läbipääsuriba = 0,1-30 Hz, 12 db langus) vastused haruldastele ja sagedastele sündmustele ja konstrueeris keskmistatud sündmusega seotud iga elektroodi vastused.

25 FCz-elektroodil mõõdeti MMN automatiseeritud algoritmi abil, mis arvutas summeeritud amplituudi, võrreldes eelstiimuli algtasemega, 100-200 ms ajakavas pärast haruldaste (imelike) ja sagedate toonide algust. Seejärel arvutati MMN ümber nende vastuste pingete erinevusena. P300 amplituudi mõõdeti Pz-elektroodidel kui tipp-amplituud vahemikus 250-500 ms pärast stiimuli algust.

EEG-meetmete analüüsi plaan töötati välja enne pimekatse katkestamist. See põhines uurimustööl, mis hõlmas 3 rühma ($n = 8$ suured annused, $n = 8$ mõõdukad annused, $n = 4$ platseebod) ja 4 ajapunkti (1 enne ravi + 3 pärast ravi). Plaanis pakuti mitmeid alternatiivseid strateegiaid, mis põhinesid salvestuste täielikkusel ja kvaliteedil.

5 Kahjuks oli P50/N100 filtreerimisuuringu puhul vaja analüüsist eemaldada mitu patsienti ja ravijärgseid ajapunkte, sest sellistel juhtudel polnud P50 lainekuju identifitseeritav ja seetõttu ei saanud seda mõõta. Seda probleemi on kirjanduses tunnustatud, kuid seda ei ole arutletud nii avalikult ja sageli nagu skeptiline teadlane sooviks. P50 ja N100 analüüsi jaoks rakendasime me strateegiat 1b: "Kui paljud

10 ravijärgsed andmepunktid on puudu/rikutud, siis järelejäänud ravijärgsed andmepunktid keskmistatakse kokku, et luua üksainus ravijärgne andmepunkt." Puudunud või mõõdetamatute P50 märkimisväärne arv eemaldas kahjuks veel ühe meie analüüsivõimaluse, kus me lootsime keskenduda nende patsientide alarühmale, kes näitasid kõige nõrgemat sensoorset filtreerimist algtasemel ja võivad näidata

15 parimat filtreerimise paranemist pärast ravi lõppu. 12-st patsiendist, kes andsid kehtivaid ja mõõdetavaid P50 vastuseid, olid 2 platseeborühmas ja 5 olid kumbaski aktiivse annuse rühmas.

Joonisel 1 on esitatud lihtsa kovariatsioonanalüüsi tulemused, kus kõik ajapunktid kehtivate andmetega raviperioodil keskmistati kokku, et saada üks väärtus. Seda

20 väärtust korrigeeriti siis regressiooniga algväärtuselt ja määrati uus väärtus nii nagu oleks kõigil patsientidel sama algväärtus. Seejärel viidi läbi lihtne F-test. Toetamaks eeldust, et ravirühmade vahel ei ole olulisi erinevusi algtasemel (s.t enne ravi), viisime me läbi lihtsad ANOVA-d, milles hinnati raviefekti kõigile esile kutsutud võimalikele komponentidele, mida arutatakse praegu. Ühelgi juhul ei mõjutanud ravi oluliselt

25 algväärtust. Joonisel fig. 1 olev vasakpoolne paneel näitab P50 filtreerimissuhte ebaolulist [$F = 1,16$, $P = 0,36$] vähenemist (st normaliseerumist) patsientidel, kes saavad testühendi 1,0 mg annust. Seevastu joonisel 1 kujutatud parempoolne paneel näitab P50 amplituudi erinevuse skoori, mis on mõõdetud kõrgema usaldatavusega. See näitab samuti normaliseerumist suure annuse puhul. Sellisel juhul läheb muutus

30 statistiliseks oluliseks [$F = 3,97$, $P = 0,07$].

Joonisel 2 on kujutatud N100 filtreerimissuhte ja amplituudide erinevuse identne analüüs. Siin näitab filtreerimissuhe ravimi usaldusväärsemat toimet [$F = 3,04$, $P = 0,10$] kui registreeritud amplituudide erinevus [$F = 1,02$, $P = 0,38$]. Joonise 2 vasakpoolses paneelis tagab normaalväärtuse madalam skoor. Joonise 2 parempoolses paneelis on normaliseerumine näidatud muutusele vastupidises suunas.

MMN ja P300 amplituud peegeldavad stiimuli uudsuse, lühiajalise mälu ja tähelepanu suhtes tundlike mitmete prekortikaalsete ja kortikaalsete radade aktiveerimist. MMN arvutati kui pingeline erinevus 100-200 ms pärast stimulatsiooni algust haruldaste ja sagedaste stiimulite reaktsioonide vahel. Negatiivsem MMN näitab normaalset kognitiivset funktsiooni. P300 ei ole MMN-ist täiesti sõltumatu. P300 arvutati kui maksimaalne amplituud lainekuju keskmise pingeline suhtes 50 ms stiimulieelse perioodi jooksul. Positiivsem P300 vastus näitab paranenud kognitiivset funktsiooni. P300 amplituud on maksimaalne, kui ilmnev stiimul on nii haruldane kui ka ülesande suhtes oluline (st osalemine). Käesolevas uuringus ei olnud haruldane stiimul ülesandeks oluline. Tegelikult paluti patsiendil ülesannet mitte teha ja stiimulit ignoreerida. Seetõttu on P300 amplituud selles uuringus väga väike, võrreldes aktiivsetes ülesande tingimustes registreeritud amplituudidega. Praegune P300 komponent on rohkem sarnane väikese, frontaalselt genereeritud P300a-ga, mida on kirjeldanud Knight ja kolleegid kui suure, parietaalselt genereeritud P300b-ga, mida on kirjeldatud enamikes skisofreenia tähelepanuhäirete uuringutes.

P50 ja N100 analüüsimisel oli algväärtus kovariantne ja kõik väärtused, mis saadi raviperioodi jooksul, keskmistati kokku. Andmete kadu tuvastamatutest MMN ja P300 komponentidest oli minimaalne. Need analüüsid viidi läbi vastavalt andmetele, mis saadi platseeboga ravitud $n = 4$ patsiendilt, $n = 7$ patsiendilt, keda raviti 0,3 mg testühendiga, ja $n = 8$ patsiendilt, keda raviti 1,0 mg testühendiga.

Joonis 3 näitab MMN ja P300 amplituudide analüüsi tulemusi imeliku ülesande ajal. Mõlemad esilekutsutud potentsiaalsed komponendid olid uuritava ühendi suhtes tundlikud prognoositud suunas: MMN [$F = 4,96$, $P = 0,02$]; P300 [$F = 6,88$, $P = 0,008$]. Annusega seotud viisil suurendas testühend MMN ja P300 amplituudi.

Hoolimata selles uuringus osalenud patsientide väiksest arvust näitas analüüs mitut olulist või marginaalselt olulist tulemust. Nii testühendi 0,3 mg kui ka 1,0 mg annused kutsusid esile märkimisväärselt ($p < 0,05$) suuremad P300 ja MMN komponendid, kui neid täheldati platseebo tingimustes. Testühendi mõjud esilekutsutud vastusekomponendi (s.o P50) varasemale komponendile piirdusid kõige suurema annusega 1,0 mg ja ei olnud tehniliselt olulised ($p = 0,1$). Need tulemused näitavad, et testühendi 0,3 mg ja 1,0 mg annus on eeldatavasti efektiivne skisofreenia ravimisel.

Erinevate esilekutsutud reaktsioonikomponentide suhteline tundlikkus või tundetus testühendile võib olla seotud nende suuruse ja mõõtmise usaldusväärsusega. Lisaks võivad tundlikkuse erinevused olla seotud komponentide erinevustega nende närvigeneraatorites ja inervatsiooniga kolinergiliste aferentide toimet. Tõepoolest, kaks komponenti (MMN ja P300), mis olid kõige tundlikumad testühendi suhtes, genereeritakse või moduleeritakse frontaalsete kortikaalsete radade abil, mis saavad sisendsignaali aju kolinergilistest kiududest. Seevastu P50 tekitatakse subkortikaalselt.

15 **Mõju kognitsioonile normaalsetel subjektidel**

Testitava ühendi mõju kognitsioonile normaalsetel subjektidel hinnati allpool kirjeldatud viisil. Nendes uuringutes raviti inimesi testühendiga, mis oli lahustatud jõhvikamahlas.

Testühendi mõju kognitsioonile normaalsetel subjektidel hinnati SAD (ühekordne kasvav annus) uuringus digitaalse sümboli asendustesti (DSST) abil. Seda testi kasutades näidati, et testühendil on prokognitiivsed mõjud nii madala annusega kui 1 mg päevas. See on ootamatu, kuna atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorid, mis aktiveerivad kaudselt alfa-7 retseptoreid, tõstes atsetüülkoliini taset, poleks pidanud avaldama prokognitiivseid mõjusid normaalsel subjektil ja isegi kognitiivse häirega patsientidel poleks nad pidanud avaldama prokognitiivseid mõjusid pärast ühekordset annust. Testühendi positiivsed mõjud DSST-s näitavad kasulikku mõju töömälule ja täidesaatvale funktsioonile.

MAD (mitu kasvavat annust) uuringutes hinnati kognitsiooni, kasutades kogumi CogState (cogstate.com) teste. Selle testi kasutades näidati, et testühendil on

prokognitiivsed mõjud nii madala annusega kui 1 mg päevas. Kogum CogState on omaniku arvutipõhine kognitiivne testide kogum, et mõõta mitmesuguseid kognitiivseid valdkondi, sealhulgas: tähelepanu, identifitseerimisvõime, töömälu, visuaalne mälu ja täidesaatev funktsioon. Nendes uuringutes leiti, et testühendil on

5 positiivne mõju: visuaalsetele motoorsetele oskustele, õppimisele, täidesaatvale funktsioonile ja hilinenud mälule. Vastuse profiil oli ainulaadne, kuivõrd testühendil oli positiivne mõju mitteverbaalsele õppimisele ja mälule ning täidesaatvale funktsioonile, ilma et sellel oleks stimuleerivat mõju tähelepanule. Mõjude suurused olid paljudel juhtudel märkimisväärsed, efektiivsuse suuruslega $> 0,4$ (läviefekti

10 suurus, mis on üldiselt aktsepteeritud omavana kliinilist olulisust). See terapeutiline profiil (prokognitiivsed mõjud mitteverbaalsele õppimisele ja mälule ning täidesaatvale funktsioonile ilma tsentraalse stimuleeriva toimeta) näitab, et see ravimaine võib olla väga kasulik selliste patsientide raviks, kelle seisundi tunnuseks on ärevuse ja rahutuse sümptomid.

15 **(R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vesinikkloriidi näitab mõjusid ootamatult madal annusel ja vabal plasmakontsentratsioonil**

Ülalkirjeldatud uuringud näitavad, et (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vesinikkloriidi manustamine päevases annuses 1,0 mg või 0,3 mg võib parandada kognitsiooni patsientidel, kes kannatavad

20 skisofreenia all, ja normaalsetel subjektidel.

Asjaolu, et (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vesinikkloriidi 0,3 mg või 1,0 mg annus võib avaldada mõju erinevates kognitsiooni mõõdikutes, on üllatav, kuna nendes annustes on vaba ravimaine kontsentratsioon palju väiksem kui ühendi K_i , et seostuda alfa-7 retseptoriga.

25 Selleks, et väike molekul avaldaks oma sihtmärgile, sageli raku retseptorile, mõju, peab see seonduma oma sihtmärgiga. Seega eeldatakse üldiselt, et väikesemolekulise ravimaine aktiivsus avaldub, kui vaba ravimaine kontsentratsioon sihtmärgil (st ravimaine kontsentratsioon, mis on vaba ja kättesaadav sihtmärgiga seostumiseks), läheneb ravimaine sihtmärgi K_i -le või ületab seda. Uuringud on näidanud, et paljudel

30 juhtudel on vaba ravimaine kontsentratsioon konkreetsetes koes umbes võrdne vaba

ravimaine kontsentratsiooniga plasmas (Mauer et al., 2005 ja Trainor 2007). Aju puhul peetakse vaba plasmakontsentratsiooni üldiselt maksimaalseks võimalikuks vaba ravimaine kontsentratsiooniks. Vaba ravimaine kontsentratsioon plasmas ($[vaba\ ravimaine]_{plasma}$) määratakse mõõtes kogu ravimaine kontsentratsiooni plasmas ($[kogu\ ravimaine]_{plasma}$) ja ravimaine vaba fraktsiooni, s.o ravimaine fraktsiooni, mis ei ole seotud plasmavalkudega ($f_{u_{plasma}}$): $[vaba\ ravimaine]_{plasma} = [kogu\ ravimaine]_{plasma} \times f_{u_{plasma}}$. Mõlemat, kogu ravimaine kontsentratsiooni plasmas ja plasmavalkudega seotud fraktsiooni, saab mõõta, kasutades tehnika tasemest tuntud meetodeid.

Uuringud (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi kohta näitasid, et EC_{ref} inimese alfa-7 retseptori jaoks on ligikaudu 0,158 μM ja K_i (roti membraan) on ligikaudu 10 nM. Täiendavates uuringutes leiti ravimaine vaba fraktsiooni jaoks järgmisi väärtusi: roti $f_{u_{plasma}} = 0,112$, koera $f_{u_{plasma}} = 0,107$, inimese $f_{u_{plasma}} = 0,129$.

Viidi läbi mitme kasvava annusega (MAD) kliinilised inimkatsed. Määrati maksimaalne plasmakontsentratsioon ja seda kasutati maksimaalse vaba ravimaine kontsentratsiooni arvutamiseks, mida kasutati maksimaalse vaba ravimaine kontsentratsiooni määramiseks ravimaine EC_{ref} fraktsioonina inimese alfa-7 retseptori jaoks ja maksimaalse vaba ravimaine kontsentratsiooni määramiseks ravimaine K_i fraktsioonina roti aju alpha-7 retseptorite jaoks. EC_{ref} , ravimaine kontsentratsioon, mis põhjustab inimese kloonitud alfa-7 retseptoriga transfekteeritud ootsüütides samaväärse vastuse 50 μM atsetüülkoliiniga (endogeenne retseptorite ligand), määrati olevat 0,168 μM . K_i roti aju alfa-7 retseptorite kohta määrati olevat 10 nM.

Tabel 1

Uuring	Päev	Annus	C_{max} (ng/ml)	C_{max} (kogu) (nM)	C_{max} (vaba) (nM)	α -7 fraktsiooni EC_{ref}	α -7 fraktsiooni seondumise K_i
SAD	1	1 mg	0,59	1,84	0,237	0,0015	0,0237
SAD	1	3,5 mg	2,06	6,42	0,828	0,0052	0,0828
MAD 1	1	1 mg	0,63	1,96	0,252	0,0016	0,0252
MAD 1	7	1 mg	2,12	6,61	0,853	0,0054	0,0853
MAD 1	14	1 mg	2,64	8,23	1,06	0,0067	0,1060
MAD 2	1	0,1 mg	0,055	0,172	0,022	0,0001	0,0022

Uuring	Päev	Annus	C_{max} (ng/ml)	C_{max} (kogu) (nM)	C_{max} (vaba) (nM)	α -7 fraktsiooni EC_{ref}	α -7 fraktsiooni seondumise K_i
MAD 2	21	0,1 mg	0,232	0,724	0,093	0,0006	0,0093
MAD 2	1	1 mg	0,623	1,943	0,251	0,0016	0,0251
MAD 2	21	1 mg	2,42	7,547	0,974	0,0062	0,0974
MAD 3	1	0,3 mg	0,182	0,568	0,073	0,0005	0,0073
MAD 3	21	0,3 mg	0,704	2,195	0,283	0,0018	0,0283
MAD 3	1	1 mg	0,547	1,71	0,221	0,0014	0,0221
MAD 3	21	1 mg	1,99	6,20	0,800	0,0051	0,0800

Inimese ühekordse ja mitmekordse kasvava annusega kliinilistes uuringutes nii tervetel kui ka skisofreenia patsientidel näidati, et 0,3 mg päevane annus ja 1,0 mg päevane annus parandavad kognitiivset funktsiooni või korrigeerivad kognitiivset funktsiooni. Nagu nähtub tabelist 1, mis esitab vaba ravimaine kontsentratsiooni analüüsi, tekitab (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vesinikkloriidi 0,3 mg annus maksimaalse vaba plasmakontsentratsiooni 0,073-0,283 nM, mis on 0,005 kuni 0,0018 α -7 EC_{ref} ja 0,773 kuni 0,08283 α -7 K_i . Need väärtused on 35-2000 korda väiksemad kui eeldati, kui efektiivsuse saavutamiseks oleks vaba plasmakontsentratsioon pidanud jõudma K_i või EC_{ref} kontsentratsioonideni. Kui tehakse sarnane arvutus 1,0 mg annuste kohta (vaba plasmaga 0,237-1,06 nM), on nende K_i ja EC_{ref} kontsentratsioonid fraktsioonide kohta 0,0015 kuni 0,0067 (EC_{ref}) ja 0,0237 kuni 0,106 (K_i). Need väärtused on oodatust 9,4-667 korda madalamad.

15 **(R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi poolväärtusaeg inimestel**

Tabelis 2 on toodud (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi poolväärtusaja ($t_{1/2}$) andmed, mis saadi eelkliinilistel uuringutel liikidel ja kliinilistel katsetel määratud poolväärtusaeg inimestel.

20

Tabel 2

Liigid	Manustamisviis	Annus	$t_{1/2}$
Hiir	i.v.		n/a*

Liigid	Manustamisviis	Annus	t _{1/2}
Rott	i.v.	1 mg/kg	2,77 h
Koer	i.v.	0,5 mg/kg	5,39
Koer	i.v.	3 mg/kg	13
Inimene	p.o.	1 mg	50,1-70,1

* (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiid oli hiire plasmas ebastabiilne ja selle poolväärtusaega (t_{1/2}) ei olnud võimalik täpselt arvutada

Rotil ja koeral määratud poolväärtusaeg pakub inimesele poolväärtusaega, mis on tunduvat lühem kui täheldatud 60-tunnine poolväärtusaeg (algne allomeetriline skaleerimine näitas, et poolväärtusaeg on umbes 8 tundi). Ootamatu pikal poolväärtusajal inimestel on mitmeid eeliseid. See võimaldab annustamist üks kord päevas. Ravimil on ka päeva jooksul väga väike dünaamiline plasmadiapasoon (umbes 15-20%). Seega, kui patsient ei saa igapäevast annust, ei muuda see oluliselt plasmataset ja sellest tulenevat ajutaset. See tähendab, et ravimaine kasulikud mõjud sõltuvad vähem konkreetsest annustamisskeemist. Kolmandaks, pikk poolväärtusaeg ja aeglane elimineerimine tähendavad ka seda, et lõplik annus on oodatust väiksem. Seda on hõlpsasti näha C_{max} väärtuste vaatamisel 1. päeval võrreldes 21. päevaga. C_{max} väärtused 21. päeval on ligikaudu 3,6-4,2 korda kõrgemad kui väärtused 1. päeval. See suhe teisaldub doosiks, mis on 3,6-4,2 korda madalam kui tavaliselt selle soodsa akumulatsiooni tõttu.

Viited

- Adler, L.E., Hoffer, L.D., Wiser, A., Freedman, R., 1993. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 150, 1856-1861.
- Adler, L.E., Olincy, A., Waldo, M., Harris, J.G., Griffith, J., Stevens, K., Flach, K., Nagamoto, H., Bickford, P., Leonard, S., Freedman, R., 1998. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 24, 189-202.

- Baldeweg, T., Wong, D., Stephan, K.E., 2006. Nicotinic modulation of human auditory sensory memory: Evidence from mismatch negativity potentials. *Int J Psychophysiol* 59, 49-58.
- 5 Boutros, N.N., Overall, J., Zouridakis, G., 1991. Test-retest reliability of the P50 mid-latency auditory evoked response. *Psychiatry Res* 39, 181-192.
- Dalebout, S.D., Fox, L.G., 2001. Reliability of the mismatch negativity in the responses of individual listeners. *J Am Acad Audiol* 12, 245-253.
- 10 de Wilde, O.M., Bour, L.J., Dingemans, P.M., Koelman, J.H., Linszen, D.H., 2007. A meta-analysis of P50 studies in patients with schizophrenia and relatives: differences in methodology between research groups. *Schizophr Res* 97, 137-151.
- Dierks, T., Frolich, L., Ihl, R., Maurer, K., 1994. Event-related potentials and psychopharmacology. Cholinergic modulation of P300. *Pharmacopsychiatry* 27, 72-74.
- 15 Dunbar, G., Boeijinga, P.H., Demazieres, A., Cisterni, C., Kuchibhatla, R., Wesnes, K., Luthringer, R., 2007. Effects of TC-1734 (AZD3480), a selective neuronal nicotinic receptor agonist, on cognitive performance and the EEG of young healthy male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 191, 919-929.
- 20 Duncan, E., Madonick, S., Chakravorty, S., Parwani, A., Szilagyi, S., Efferen, T., Gonzenbach, S., Angrist, B., Rotrosen, J., 2001. Effects of smoking on acoustic startle and prepulse inhibition in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 156, 266-272.
- 25 Easton, C.J., Bauer, L.O., 1997. Beneficial effects of thiamine on recognition memory and P300 in abstinent cocaine-dependent patients. *Psychiatry Res* 70, 165-174.

Freedman, R., Leonard, S., Gault, J.M., Hopkins, J., Cloninger, C.R., Kaufmann, C.A., Tsuang, M.T., Farone, S.V., Malaspina, D., Svrakic, D.M., Sanders, A., Gejman, P., 2001.

5 Linkage disequilibrium for schizophrenia at the chromosome 15q13-14 locus of the alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunit gene (CHRNA7). *Am J Med Genet* 105, 20-22.

Fuerst, D.R., Gallinat, J., Boutros, N.N., 2007. Range of sensory gating values and test-retest reliability in normal subjects. *Psychophysiology* 44, 620-626.

10 Heinrichs, R.W., 2004. Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? *Neurosci Biobehav Rev* 28, 379-394.

Kaga, K., Harrison, J.B., Butcher, L.L., Woolf, N.J., Buchwald, J.S., 1992. Cat 'P300' and cholinergic septohippocampal neurons: depth recordings, lesions, and choline acetyltransferase immunohistochemistry. *Neurosci Res* 13, 53-71.

15 Katada, E., Sato, K., Sawaki, A., Dohi, Y., Ueda, R., Ojika, K., 2003. Long-term effects of donepezil on P300 auditory event-related potentials in patients with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 16, 39-43.

Maurer, T., DeBartolo, D., Tess, D., and Scott, D., 2005. The relationship between the exposure and non-specific binding of thirty-three central nervous system drugs in mice. *Drug Metabolism and Disposition* 33, 175-181.

20 Naatanen, R., Alho, K., 1995. Generators of electrical and magnetic mismatch responses in humans. *Brain Topogr* 7, 315-320.

25 Olincy, A., Harris, J.G., Johnson, L.L., Pender, V., Kongs, S., Allensworth, D., Ellis, J., Zerbe, G.O., Leonard, S., Stevens, K.E., Stevens, J.O., Martin, L., Adler, L.E., Soti, F., Kem, W.R., Freedman, R., 2006. Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 63, 630-638.

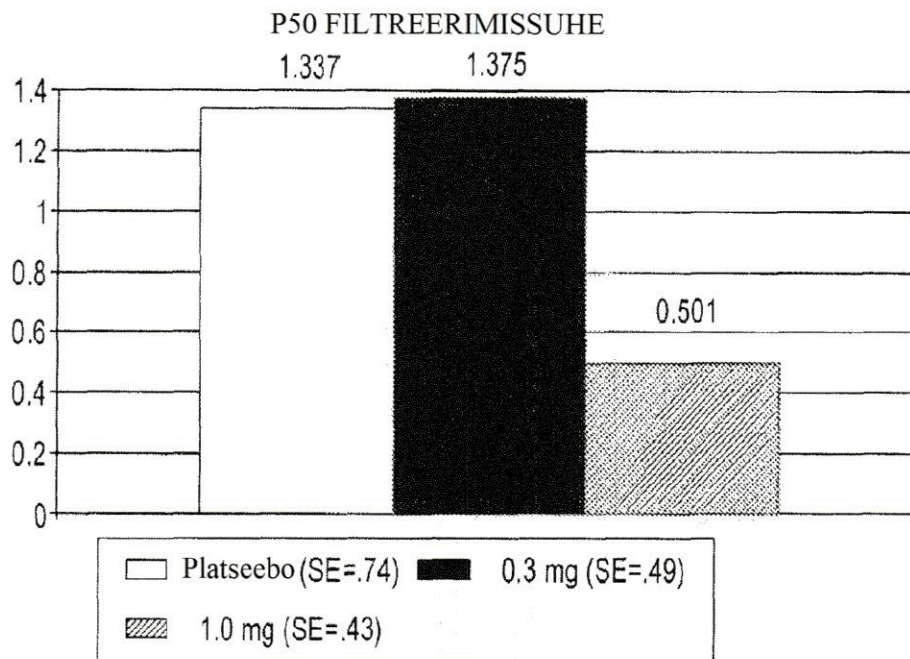
- Potter, D., Summerfelt, A., Gold, J., Buchanan, R.W., 2006. Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 32, 692-700.
- 5 Sandman, C.A., Patterson, J.V., 2000. The auditory event-related potential is a stable and reliable measure in elderly subjects over a 3 year period. *Clin Neurophysiol* 111, 1427-1437.
- Schall, U., Johnston, P., Todd, J., Ward, P.B., Michie, P.T., 2003. Functional neuroanatomy of auditory mismatch processing: an event-related fMRI study of duration-deviant oddballs. *Neuroimage* 20, 729-736.
- 10 Trainor, G, 2007. The importance of plasma protein binding in drug discovery. *Expert Opinion in Drug Discovery* 2:51-64.
- Turetsky, B.I., Calkins, M.E., Light, G.A., Olincy, A., Radant, A.D., Swerdlow, N.R., 2007. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull* 33, 69-94.
- 15 Umbricht, D., Krljes, S., 2005. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 76, 1-23.
- Werber, A.E., Klein, C., Rabey, J.M., 2001. Evaluation of cholinergic treatment in demented patients by P300 evoked related potentials. *Neurol Neurochir Pol* 35 Suppl 3, 37-43.

PATENDINÕUDLUS

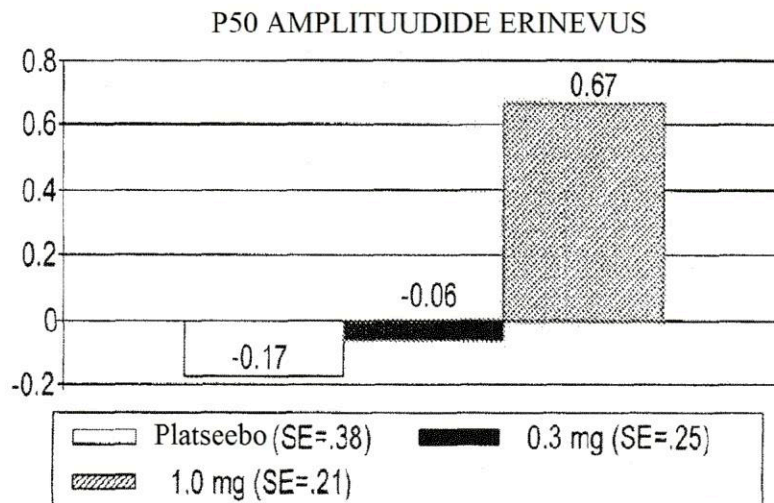
1. (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiid või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool või farmatseutiline kompositsioon, mis sisaldab (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola, kasutamiseks skisofreenia negatiivsete sümptomite all kannatava isiku ravimeetodis, kusjuures (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola manustatakse patsiendile päevases annuses 0,1 mg - 3 mg.
2. (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiid või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool või farmatseutiline kompositsioon, mis sisaldab (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola, kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1, kusjuures päevane annus on vahemikus 0,3 mg kuni 3 mg.
3. (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiid või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool või farmatseutiline kompositsioon, mis sisaldab (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola, kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 2, kusjuures päevane annus on 1 mg - 3 mg.
4. (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiid või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool või farmatseutiline kompositsioon, mis sisaldab (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola, kasutamiseks vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1-2, kusjuures nimetatud päevane annus on 0,3 mg, 1 mg, 2 mg või 3 mg.
5. (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiid või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool või farmatseutiline kompositsioon, mis sisaldab (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola, kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1, kusjuures nimetatud sool on valitud (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-

2-karboksamiidi vesinikkloriidi, (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vesinikkloriidi monohüdraadi või (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vesinikkloriidi solvaadi seast.

- 5 6. (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiid või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool või farmatseutiline kompositsioon, mis sisaldab (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola, kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1, kusjuures nimetatud sool on (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi vesinikkloriid.
- 10 7. (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiid või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool või farmatseutiline kompositsioon, mis sisaldab (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-karboksamiidi või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola, kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1, kusjuures nimetatud sool on (R)-7-kloro-N-(kinuklidiin-3-üül)benso[b]tiofeen-2-
- 15 karboksamiidi vesinikkloriidi monohüdraat.



Algaseme järgi kohandatud keskmine P50 filtreerimissuhe (T/C) funktsioonina rühma määrangust [F=1,16, P=0,36]. Legendis on märgitud standardhälbed iga keskmise kohta. Tulbad vasakult paremale näitavad platseebot, 0,3 mg testühendit ja 1,0 mg testühendit.



Algaseme järgi kohandatud keskmine P50 erinevus (C-T) funktsioonina rühma määrangust [F=3,97, P=0,07]. Legendis on märgitud standardhälbed iga keskmise kohta. Tulbad vasakult paremale näitavad platseebot, 0,3 mg testühendit ja 1,0 mg testühendit.

FIG. 1

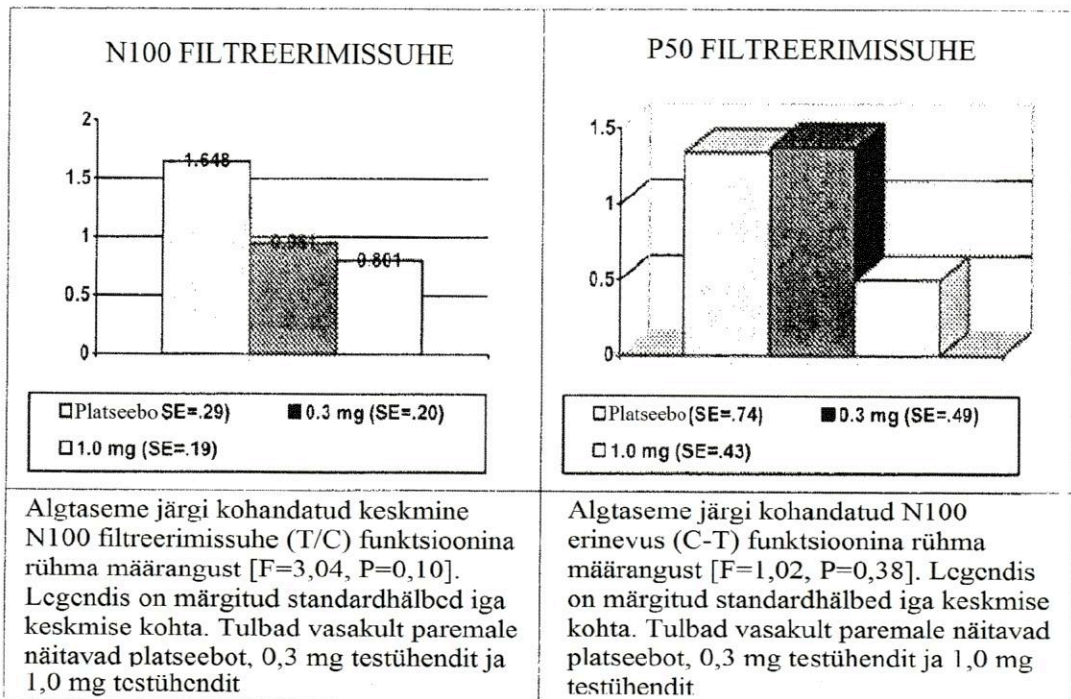


FIG. 2

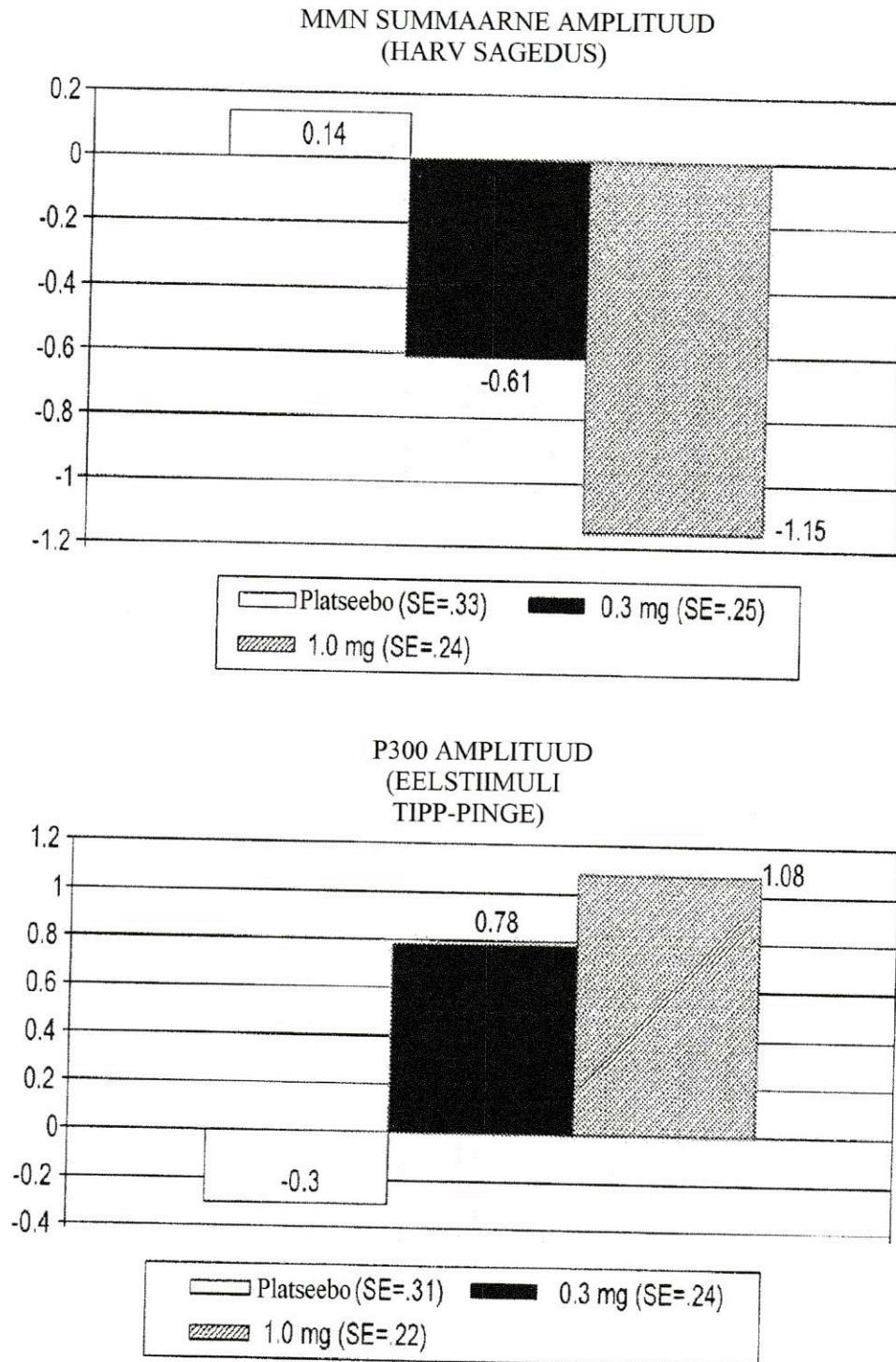


FIG. 3