



MD/EP 3790548 T2 2024.02.29

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3790548 (13) T2

(51) Int. Cl:A61K 31/472 (2006.01.01)
A61P 25/08 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0233 (22) Data de depozit: 2019.05.10 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19727216.4, 2019.05.10 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3790548, 2021.03.17 (31) Numărul cererii prioritare: 201862670253 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.05.11 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2024, 2024.02.29 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 34/2023, 2023.08.23 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 04/2021, 2021.04.30
(71) Solicitant: XENON PHARMACEUTICALS INC., CA (72) Inventator: BEATCH Gregory N., CA (73) Titular: XENON PHARMACEUTICALS INC., CA (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Metode de îmbunătățire a biodisponibilității și expunerii activatorului de canale de potasiu voltaj-dependente

(57) Rezumat:

1

În anumite exemple de realizare, prezenta dezvăluire se referă la metode și utilizări pentru tratarea tulburărilor convulsive la un om, în care metodele și utilizările cuprind administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic din modulatorul alosteric al canalului de potasiu dependent de tensiune, N-[4-(6)-fluor-3,4-dihidro-1 H-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă

2

(Compusul A), la om care are nevoie de aceasta, de exemplu, în condiții de hrănire. Prezenta dezvăluire este în continuare direcționată către diferite metode îmbunătățite de terapie și administrare a Compusului A.

Revendicări: 15

Figuri: 12

MD/EP 3790548 T2 2024.02.29

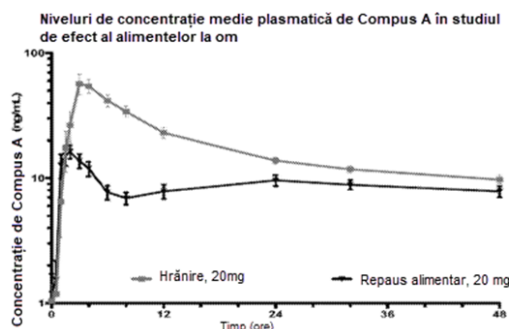


Fig.2

(54) Methods for enhancing the bioavailability and exposure of a voltage-gated potassium channel opener

(57) Abstract:

1

In certain embodiments, the present disclosure is directed to methods and uses for treating seizure disorders in a human, wherein the methods and uses comprise orally administering a therapeutically effective amount of the voltage-gated potassium channel allosteric modulator, N-[4-(6-fluoro-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2,6-dimethylphenyl]-3,3-dimethylbutanamide

2

(Compound A), to the human in need thereof, for example, under fed conditions. The present disclosure is further directed to various improved methods of therapy and administration of Compound A.

Claims: 15

Fig.: 12

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****1. CONTEXT**

Epilepsia este o tulburare neurologică frecventă, cu o prevalență estimată la nivel mondial de 0,7% din populație (50 de milioane de oameni) (vezi Hirtz, D. și colab., *Neurology*. (2007), 68:326-337). Ea este caracterizată prin activități electrice anormale în creier care conduc la crize convulsive. În scopuri epidemiologice, definiția necesită mai mult decât o criză convulsivă neprovocată de orice tip.

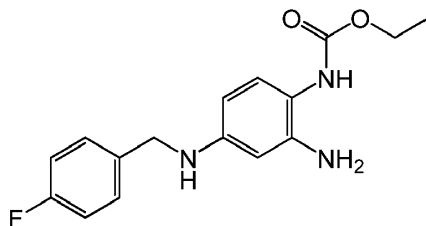
Pacienții cu epilepsie prezintă un risc de mortalitate crescut în comparație cu populația generală, în primul rând, din cauza etiologiei bolii. Cu toate acestea, la pacienții cu epilepsie necontrolată, cel mai mare risc de mortalitate legat de convulsii se datorează morții subite neașteptate în epilepsie (SUDEP) (vezi, Hitiris, N. și colab., *Epilepsy and Behavior* (2007), 10:363-376. Pacienții care participă la studiile clinice cu medicamente antiepileptice investigaționale (AED-uri) au avut, în general, epilepsie de mai mult de 10 ani și mai multe terapii cu AED au eșuat.

Fiziopatologia majorității formelor de epilepsie rămâne puțin înțeleasă, dar se știe că crizele epileptice apar dintr-o declanșare excesiv de sincronă și susținută a unui grup de neuroni. Creșterea persistentă a excitabilității neuronale este comună tuturor sindroamelor epileptice. Strategia terapeutică în tratarea epilepsiei implică reducerea excitabilității neuronale prin diferite căi mecaniciste. În ultimele două decenii, au fost dezvoltate și comercializate mai multe AED-uri noi pentru a extinde spectrul terapeutic prin țintirea diferitelor mecanisme de acțiune și pentru a îmbunătăți profilul risc/beneficiu. Se consideră că AED-urile disponibile în prezent acționează prin inhibarea glicoproteinei veziculelor sinaptice, potențarea neurotransmisiei inhibitorii GABAergice, reducerea neurotransmisiei excitatorii mediate de glutamat, sau inhibarea canalelor de sodiu sau calciu dependente de tensiune. În ciuda acestui fapt, până la 30% dintre pacienți rămân refractari la tratamentul convențional și continuă să aibă crize necontrolate (vezi Brown, D.A. și colab., *Nature* (1980), 283:673-676, și Elger, C.E. și colab., *Epilepsy Behav.* (2008), 12:501-539. Calitatea vieții la pacienții refractari este slabă; nu pot conduce o mașină și au dificultăți în a lucra sau în a trăi în mod independent. În plus, mulți pacienți au tulburări comportamentale, neurologice și/sau intelectuale ca sechele ale tulburării lor convulsive. Agenții actuali au efecte minime sau deloc asupra canalelor neuronale dependente de potasiu, în ciuda faptului că aceste canale au un rol major în controlul excitabilității neuronale. Medicamentele cu mecanisme noi de acțiune sau medicamentele care îmbunătățesc AED-uri deja comercializate sunt, prin urmare, necesare pentru a aborda nevoia clinică nesatisfăcută semnificativă de control al crizelor convulsive la pacienți cu epilepsie rezistentă la tratament.

N-[4-(6-Fluor-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamida (denumită aici "Compus A") este o moleculă mică care este dezvoltată în prezent pentru tratamentul tulburărilor convulsive. Compusul A și utilizarea sa ca modulator al canalului de potasiu sunt dezvoltate în brevetul U.S. Nr. 8.293.911 și în brevetul U.S. Nr. 8.993.593.

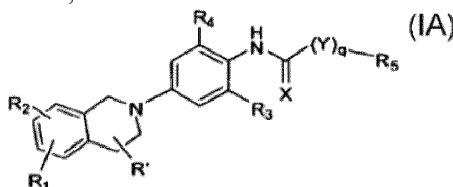
Canalele de potasiu dependente de tensiune Kv7.2 și Kv7.3 (Kv7.2/Kv7.3) sunt importante în controlul excitabilității neuronale. Kv7.2/Kv7.3 stau la baza "curentului M" neuronal, denumit conform caracterizării sale inițiale ca un curent neuronal scăzut ca răspuns la agoniști muscarinici/colinergici (vezi Brown, D.A. colab., *Nature* (1980), 283:673-676). Curentul M este un curent care nu inactivează, hiperpolarizant, cunoscut că acționează ca o frână asupra hiperexcitabilității neuronale. În consecință, o scădere a curentului M mediat de Kv7.2, de exemplu, prin pierderea funcției genetice, poate provoca depolarizare neuronală și o creștere a excitabilității în membrană și neuronală, care poate conduce la potențiale izbucniri de acțiune care se manifestă ca crize epileptice. În schimb, o creștere a curentului M mediat de Kv7.2 poate hiperpolariza membrana celulară și, prin urmare, poate reduce excitabilitatea neuronă și poate preveni inițierea și propagarea potențialelor izbucniri de acțiune și a crizelor rezultate. Amplificarea stării de deschidere a canalului Kv7.2/Kv7.3 în neuroni favorizează o stare de repaus hiperpolarizată, care reduce creșterea potențialului de acțiune rapidă (adică declanșarea izbucnirii). O astfel de amplificare poate furniza un efect stabilizator asupra neuronilor excitabili, în special, hiperexcitabili și, prin urmare, poate fi utilă în tratarea anumitor tulburări convulsive. A fost dovedit clinic că această amplificare este eficientă pentru tratamentul tulburărilor convulsive, cum ar fi crizele convulsive parțiale la adulți cu epilepsie, cu retigabină (ezogabină), un agent de deschidere de Kv7.2/Kv7.3 cunoscut.

Retigabina are următoarea structură:



Retigabina a fost identificată pentru prima dată ca un analog al compusului analgezic flupirtina la sfârșitul anilor 1980. Retigabina a demonstrat activitate cu spectru larg în studiile concepute pentru a identifica noi agenți anticonvulsivi folosind o serie de modele de crize convulsive la rozătoare (vezi Kupferberg, H., *Epilepsia* (1989), 30 (Suppl. 1):S51-S56). A fost aprobat pentru crize convulsive parțiale în 2011, dar a fost scos de pe piață în 2017 din motive comerciale, în urma avertismentelor de tip cutie neagră legate de decolorarea pielii, buzelor, unghiilor, și de modificări pigmentare retiniene care par a fi legate de formarea de dimeri cromoforici de retigabină după utilizare pe termen lung (Prescott, J.S. și Evans, C.A., "Anomalii pigmentare (decolorare) asociate tratamentului cu ezogabină/retigabină: aspecte nonclinice, Poster 2.324 prezentat la cea de-a 68-a întâlnire anuală a Societății Americane de Epilepsie (AES), Seattle, Washington, S.U.A., 5-9 decembrie, 2014).

WO 2008/024398 A2 și WO 2011/094186 A1 descriu compuși cu următoarea formulă (1A), în care X este O sau S, Y este O sau S, și q este 1 sau 0. Aceste documente menționează că astfel de compuși pot afecta deschiderea canalelor de potasiu dependente de tensiune sau pot modula altfel, și că sunt utile pentru tratamentul și prevenirea bolilor și tulburărilor care sunt afectate de activarea sau modularea canalelor ionice de potasiu, dintre care una acestea fiind tulburările convulsive.



Deși au fost făcute progrese semnificative în acest domeniu, în special, în ceea ce privește compusul A și utilizarea acestuia, în tratarea tulburărilor convulsive, rămâne o nevoie substanțială de metode îmbunătățite pentru creșterea biodisponibilității și expunerii compusului A atunci când este administrat oral la oameni care suferă de tulburări convulsive, cum ar fi epilepsia.

2. EXPUNERE PE SCURT

Prezenta invenție furnizează un compus pentru utilizare așa cum este definit în revendicările anexate.

Aspecte ale prezentei invenții vor fi evidente prin referire la următoarea descriere detaliată. În acest scop, sunt prezentate aici diferite referințe care descriu mai detaliat anumite informații și proceduri de bază.

3. SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

FIG. 1 ilustrează nivelurile medii ale concentrației plasmatice de Compus A într-un studiu de efect al alimentelor la maimuțe cynomolgus, așa cum este descris mai jos în Tabelul 5 din Exemplul 1, care arată concentrația de Compus A (ng/mL) (axa y) în timp (ore) (x -axă).

FIG. 2 ilustrează nivelurile medii ale concentrației plasmatice de Compus A într-un studiu de efect al alimentelor la oameni, așa cum este descris mai jos în Exemplul 2, care arată concentrația de Compus A (ng/mL) (axa y) în timp (ore) (axa x).

FIG. 3 include imagini grafice care reprezintă modularea indusă de compusul A a pragului motor de repaus care arată post-pre RMT (axa y) la 3 doze (10 mg, 15 mg și 20 mg), la 2 și 4 ore după administrarea medicamentului (axa x) (A); și modularea indusă de compusul A a pragului motor activ care arată post-pre AMT (axa y) la 3 doze (10 mg, 15 mg și 20 mg), la 2 și 4 ore după administrarea medicamentului (axa x) (B).

FIG. 4 include imagini grafice care ilustrează profilul spațio-temporal al TEP-urilor după tratament cu placebo și cu compusul A. Panoul A arată diagrame tip fluture cu o medie mare (n=16) înainte (pre) și după (post) administrarea placebo (stânga) și a compusului A (dreapta). Fiecare linie reprezintă TEP-uri înregistrate pe un singur canal EEG. Distribuțiile topografice ale scalpului ale amplitudinii (μV) ale principalelor componente TEP (N15-P25, N45, N100 și P180) înainte și după administrarea medicamentului sunt arătate în panoul B și, respectiv, C. Panoul D reprezintă hărți t-statistice ale amplitudinii TEP care arată diferențele post-doză față de înainte de doză. "n.s" reprezintă rezultate nesemnificative, iar "x"-urile albe de pe distribuțiile topografice ale scalpului indică regiuni de

amplitudine pozitivă și statistici t, în timp ce regiunile întunecate fără "x"-uri indică amplitudine negativă și statistici t.

FIG. 5 include imagini grafice care reprezintă modularea cu compus A a amplitudinii TEP-urilor la cea mai mare concentrație. TEP-urile au avut o medie mare pe canalele care au arătat efecte semnificative induse de medicament. În comparație cu situația înainte de doză, Compusul A a indus suprimarea componentei N15-P25, a componentelor N45 și P180. Datele TEP sunt în medie de la 16 participanți cu condiții post-doză selectate la cea mai mare expunere la medicament în timpul evaluării TMS. "x" albe de pe distribuțiile topografice ale scalpului indică regiuni cu statistici t pozitive, în timp ce regiunile întunecate fără "x" indică statistici t negative.

FIG. 6 este o imagine grafică a TEP-urilor după tratamentul cu Compus A și placebo care arată amplitudinea TEP (μV) (axa y) la momentele de timp N15-P25, N45 și P180 după impulsul TMS (axa x). FIG. 7 include imagini grafice care ilustrează efectul compusului A asupra TEP-urilor la 2, 4 și 6 ore după dozare. Sunt arătate TEP-uri cu o medie mare înregistrată înainte de dozare (pre) și la 2 h după dozare (2 ore), 4 h (4 ore) după dozare și 6 h (6 ore) după dozare. Amprelele compusului A care includ reducerea componentelor N15-P25, N45 și P180 reflectă creșterea expunerii plasmatice în timp.

FIG. 8 ilustrează modulațiile induse de medicament ale oscilațiilor spontane ale creierului înainte și după tratament cu Compusul A. Panoul A arată spectrul de putere mare medie ($n=16$) înainte (Pre) și după (Post) aportul de Compus A. Creșterea semnificativă a puterii delta, teta și beta sunt indicate prin asterisc și sunt arătate pentru fiecare bandă de frecvență specifică în panourile inferioare A1, A2 și, respectiv, A3.

FIG. 9 ilustrează modulațiile induse de medicament ale oscilațiilor spontane din creier în timp, după administrarea Compusului A. Panoul A arată spectrul de putere mare ($n=16$) înainte de (Pre), la 2 ore (post 2 ore) și la 4 ore (post 4 ore) după administrarea compusului A. Creșterea semnificativă a puterii delta, teta și beta sunt indicate prin asterisc și sunt arătate pentru fiecare bandă de frecvență specifică în panourile inferioare A1, A2 și, respectiv, A3.

FIG. 10 este o imagine grafică care reprezintă efectul compusului A în timp pentru pragul motor de repaus, care arată modificarea față de RMT inițial (% putere de ieșire, maximă de stimulare [%MSO]) (axa y din stânga) și concentrația de compus A (ng/mL) (axa y din dreapta) în timp (ore) (axa x). Pentru Compusul A, $n=19$, 20 și 16 la 2, 4 și, respectiv, 6 h după doză. Pentru placebo, $n=20$, 20 și 16 la 2, 4 și, respectiv, 6 h după doză. Este arătată media $\pm$ SEM.

FIG. 11 este o imagine grafică care ilustrează efectul concentrației de Compus A al modulării RMT care arată delta RMT (Post-Pre; %MSO) (axa y), și de Compusul A și placebo (axa x). Concentrația medie mare de compus A = 45 ng/mL.

FIG. 12 include imagini grafice care ilustrează efectul concentrației de compus A înainte de doză (Pre) față de post-doză, care arată puterea medie globală a câmpului (GMFP) (uv^2) (axa y) în timp (secunde) (axa x) (A), și efectul în timp al pre-dozei (Pre) de compus A față de post-doză, la 2 și 4 ore, care arată GMFP (uv^2) (axa y) în timp (secunde) (axa x) (B). Concentrația medie mare de compus A = 45 ng/mL.

4. DESCRIERE DETALIATĂ

Efectul alimentelor asupra unui medicament poate avea un impact semnificativ asupra rezultatelor pacientului prin afectarea farmacocineticii și farmacodinamicii medicamentului. Această interacțiune, posibil, poate conduce la o absorbție redusă a medicamentului și la scăderea eficacității, sau la creșterea absorbției medicamentului și la creșterea eficacității. Alimentele pot avea, de asemenea, un efect pozitiv sau negativ asupra incidenței și severității evenimentelor adverse asociate utilizării medicamentului. Faptul dacă biodisponibilitatea și/sau expunerea unui medicament la un pacient este afectată de aportul de alimente nu este previzibil fără teste ample. Vezi, de exemplu, Heimbach, T. și colab., "Case Studies for Practical Food Effect Assessments across BCS/BDDCS Class Compounds using In Silico, In Vitro, and Preclinical In Vivo Data", The AAPS Journal (2012), Vol. 15, Nr. 1, pp. 143-158.

În anumite variante de realizare, prezenta dezvoltare furnizează compuși pentru utilizare în metode îmbunătățite de terapie și administrare care se bazează pe aplicarea descoperirii neașteptate că administrarea orală a Compusului A la un om în condiții de hrănire (*adică* cu alimente sau aproape în timp de ingerarea alimentelor) îmbunătățește semnificativ biodisponibilitatea și expunerea compusului A în comparație cu administrarea orală a compusului A la un om în condiții de repaus alimentar (*adică*, fără alimente sau aproape în timp de ingerarea alimentelor). Această constatare este neașteptată având în vedere rezultatele unui studiu asupra primatelor non-umane în care biodisponibilitatea și expunerea Compusului A nu au fost îmbunătățite atunci când Compusul A a fost administrat oral în condiții de hrănire în comparație cu condiții de repaus alimentar.

Această constatare este, de asemenea, neașteptată, având în vedere lipsa efectului alimentelor asupra biodisponibilității și expunerii retigabinei, un alt agent de deschidere a canalului de potasiu, așa cum este descris mai sus, după administrare orală (vezi, *de ex.*, pagina 2 din textul United States Food and Drug Administration (FDA) Approved Labeling, datat 15/3/2012, pentru Potiga, denumirea comercială

pentru retigabină; și Harris, J.A and Murphy, J.A., "Retigabine (ezogabine) as add-on therapy for partial onset seizures: an update for clinicians", Therapeutic Advances in Chronic Disease (2011), 2(6), pp. 371-376).

În plus, Compusul A nu poate forma dimeri cromoforici analogi cu dimerii cromoforici formați de retigabină. Prin urmare, nu este de așteptat ca decolorarea albastru-gri a pielii, buzelor sau unghiilor și modificările pigmentării retinei la pacienți umani, care apar după utilizarea pe termen lung a retigabinei, să nu aibă loc după utilizare pe termen lung a compusului A.

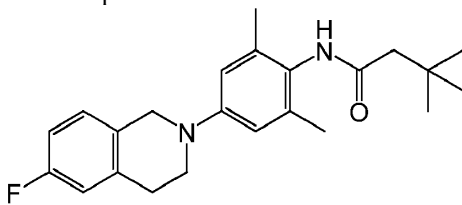
În următoarea dezvoltare, anumite detalii specifice sunt prezentate pentru a asigura o înțelegere aprofundată a diferitelor variante de realizare. Cu toate acestea, un specialist în domeniu va înțelege că metodele și utilizările descrise aici pot fi puse în practică fără aceste detalii. În alte cazuri, structuri bine cunoscute nu au fost prezentate sau descrise în detaliu pentru a evita îngreunarea inutilă a descrierilor variantelor de realizare. Cu excepția cazului în care contextul cere altfel, în descrierea și revendicările care urmează, cuvântul "cuprind" și variațiile acestuia, cum ar fi "cuprinde" și "cuprind" trebuie interpretate într-un sens deschis, incluziv, adică ca „incluzând”, dar fără a se limita la.” Mai mult, titlurile furnizate aici sunt doar pentru comoditate și nu interpretează sfera de întindere sau semnificația invenției revendicate.

Referirea în această specificație la "o singură variantă de realizare" sau "o variantă de realizare" înseamnă că o anumită particularitate, structură sau caracteristică descrisă în legătură cu varianta de realizare este inclusă în cel puțin o variantă de realizare. Astfel, aparițiile expresiilor "în o variantă de realizare" sau "într-o variantă de realizare" în diferite locuri pe parcursul acestei specificații nu se referă neapărat la aceeași variantă de realizare. Mai mult, anumitele particularități, structuri sau caracteristici pot fi combinate în orice mod adecvat în una sau mai multe variante de realizare. De asemenea, așa cum este utilizat în această descriere și în revendicările anexate, formele de singular "o," "un," și "-ul" includ referiri la plural, cu excepția cazului în care conținutul dictează în mod clar altfel. De asemenea, trebuie remarcat faptul că termenul „sau”, în general, este folosit în sensul său, care include „și/sau”, cu excepția cazului în care conținutul dictează în mod clar altfel. Mai mult, termenul „aproximativ” așa cum este utilizat aici înseamnă $\pm 20\%$ din valoarea declarată, iar în variante mai specifice înseamnă $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ și $\pm 1\%$ din valoarea declarată.

4.1. Definiții

Așa cum este utilizat în specificație și în revendicările anexate, cu excepția cazului în care se specifică contrariul, următorii termeni și abrevieri au semnificația indicată:

"Compusul A" se referă la compusul care are următoarea formulă:



și care are o denumire chimică N-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă. Prepararea compusului A și utilizarea sa ca agent de deschidere a Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) este dezvăluită în Brevetul U.S. Nr. 8.293.911 și Brevetul U.S. Nr. 8.993.593. Mecanismul de acțiune a compusului A este diferit de majoritatea AED-urilor cunoscute, prin aceea că implică potențarea sau deschiderea amplificată a canalelor de potasiu dependente de tensiune, Kv7.2 și Kv7.3 (Kv7.2/Kv7.3), care sunt importante în controlul excitabilității neuronale. Compusul A este utilizat ca compus pentru utilizare în metodele descrise aici.

"AUC" se referă la aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp. AUC reflectă expunerea sistemică reală la Compusul A după administrare extravasculară a unei doze de Compus A, și este exprimată în ore înmulțite cu concentrația de compus A în plasmă. Pentru scopurile prezentei dezvoltări, AUC este exprimată în ore înmulțite cu ng/mL.

"AUC_{inf}" se referă la AUC de la momentul zero până la infinit.

"AUC_{infobs}" se referă la AUC de la momentul zero până la infinit, așa cum a fost observat.

"AUC_{ultim}" se referă la AUC de la momentul zero până la ultima concentrație plasmatică detectabilă.

"%AUC_{ext}" se referă la AUC extrapolată de la momentul zero până la infinit ca procent din AUC totală.

"Biodisponibilitate" se referă la proporția și măsura în care Compusul A este absorbit și devine disponibil sistemic pentru distribuție ulterioară la situsul de acțiune.

"C_{max}" se referă la concentrația plasmatică maximă observată.

"h" se referă la oră sau ore.

"Masă bogată în grăsimi" se referă la orice produs alimentar, solid sau lichid, în care aproximativ 50% din conținutul caloric total al produsului alimentar este provenit din grăsimi.

"Masă bogată în calorii" se referă la orice masă care are aproximativ 800 până la 1000 de calorii.

- 5 O masă reprezentativă bogată în grăsimi și calorii ar trebui să conducă la obținerea a aproximativ 150, 250 și 500-600 de calorii din proteine, carbohidrați și, respectiv, grăsimi.

"SD" se referă la abaterea standard.

- 10 "Tulburări convulsive" se referă la convulsii și tulburări asociate cu convulsii, cum ar fi crize convulsive parțiale (focal), epilepsie fotosensibilă, sincopă autoindusă, epilepsie intratabilă, sindromul Angelman, epilepsie benignă rolandică, tulburare CDKL5, sindrom de absență al copilăriei și juvenilă, sindrom Dravet, epilepsie de lob frontal, sindrom de deficiență Glut1, hamartom hipotalamic, spasme infantile/sindrom West, epilepsie mioclonică juvenilă, sindrom Landau-Kleffner, sindrom Lennox-Gastaut (LGS), epilepsie cu sindrom de absență mioclonică, sindrom Ohtahara, sindrom Panayiotopoulos, epilepsie PCDH19, epilepsii mioclonice progresive, sindrom Rasmussen, sindrom de cromozom inelar
15 20, epilepsii de reflexe, epilepsie de lob temporal, epilepsie mioclonală progresivă Lafora, sindroame neurocutanate, complex de scleroză tuberoasă, encefalopatie epileptică infantilă precoce, encefalopatie epileptică cu debut precoce, epilepsie generalizată cu crize convulsive febrile +, sindrom Rett, scleroză multiplă, boala Alzheimer, autism, ataxie, hipotonie și diskinezie paroxistică. În anumite variante de realizare, termenul "tulburare convulsivă" se referă la epilepsie cu debut focal, cunoscută și ca epilepsie
20 parțială (focală).

" $t_{1/2z}$ " se referă la timpul de înjumătățire prin eliminare a compusului A din plasmă (adică timpul necesar pentru ca concentrația plasmatică de compus A să fie redusă la jumătate în timpul fazei de eliminare terminală).

- 25 " T_{max} " se referă la timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime (de vârf) după administrarea extravasculară a compusului A.

- "Cantitate eficientă terapeutică", așa cum este utilizat aici, se referă la o cantitate de compus A care este suficientă pentru a trata boala, tulburarea sau afecțiunea indicată sau pentru a avea efectul dorit declarat, incluzând ameliorarea sau prevenirea bolii, tulburării sau afecțiunii, sau a unuia sau mai multor mecanisme care stau la baza bolii, tulburării sau afecțiunii. În anumite variante de realizare, atunci când
30 Compusul A este administrat pentru tratamentul unei tulburări convulsive, cantitatea eficientă terapeutică se referă la un interval de cantități de Compus A care, la administrare la om, tratează, ameliorează sau previne o tulburare convulsivă la om, sau prezintă un efect terapeutic sau preventiv detectabil la omul care are o tulburare convulsivă. Efectul este detectat, de exemplu, prin reducerea (frecvenței) convulsiilor sau prin severitatea convulsiilor (calitatea). Cantitatea precisă eficientă terapeutică pentru un anumit om va
35 depinde de mărimea și sănătatea omului, de natura și amploarea tulburării convulsive, de prezența oricăror medicamente concomitente și de alte variabile cunoscute de specialiștii în domeniu. Cantitatea eficientă terapeutică pentru o anumită situație poate fi determinată prin experimentare de rutină și este în limitele capacităților clinicianului.

- "Tratament", așa cum este utilizat aici, se referă la aplicații terapeutice asociate cu administrarea
40 compusului A care ameliorează sau previn boala, tulburarea sau afecțiunea indicată sau unu sau mai multe mecanisme de bază ale bolii, tulburării sau afecțiunii menționate, incluzând încetinirea sau oprirea progresiei bolii, tulburării sau afecțiunii sau a unuia sau mai multor dintre mecanismele de bază. În anumite variante de realizare, atunci când Compusul A este administrat pentru tratamentul unei tulburări convulsive, tratamentul se referă la aplicații terapeutice pentru a încetini sau opri progresia unei tulburări
45 convulsive, la aplicații profilactice pentru a preveni dezvoltarea unei tulburări convulsive și/sau inversarea unei tulburări convulsive. Inversarea unei tulburări convulsive diferă de o aplicație terapeutică care încetinește sau oprește o tulburare convulsivă, prin aceea că, printr-o metodă de inversare, nu numai că progresia unei tulburări convulsive este complet oprită, ci și comportamentul celular este mutat într-o anumită măsură către o stare normală care ar fi observată în absența tulburării convulsive.

- 50 "În condiții de hrănire" se referă la starea de a fi consumat alimente în perioada de timp cuprinsă între aproximativ 4 ore înainte de administrarea orală a unei cantități eficiente (de exemplu, în intervalul de doză eficientă terapeutică) de compus A până la aproximativ 4 ore după administrarea Compusului A. Masa poate fi un solid, lichid sau un amestec de alimente solide și lichide cu un conținut suficient de volum și de grăsime, astfel încât să nu fie dizolvată și absorbită rapid în stomac. În unele cazuri, hrana
55 este o masă, cum ar fi micul dejun, prânzul, cina sau, alternativ, mâncarea pentru copii (de exemplu, formularea sau laptele matern). Cantitatea eficientă terapeutică de Compus A poate fi administrată pe cale orală la subiect, de exemplu, între aproximativ 30 de minute înainte până la aproximativ 2 ore după masă, cel mai avantajos, unitatea de dozare de Compus A este administrată oral în timpul unei mese sau în decurs de 15 minute după masă.

"În condiții de repaus alimentar" se referă la starea de a nu fi consumat alimente în perioada de timp cuprinsă între cel puțin 4 ore înainte de administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de Compus A până la aproximativ 4 ore după administrarea Compusului A.

4.2. Variante de realizare

În unele variante de realizare, prezenta dezvoltare se referă la un compus pentru utilizare în tratarea unei boli, tulburări sau afecțiuni asociate cu disfuncția canalului de potasiu Kv7, la un om care are nevoie de aceasta, în care compusul este Compusul A, și o cantitate eficientă terapeutic de compus este administrată pe cale orală la om în condiții de hrănire. În anumite cazuri, boala, tulburarea sau afecțiunea asociată cu disfuncția canalului de potasiu Kv7 este o tulburare convulsivă, cum ar fi epilepsie cu debut focal.

În anumite variante de realizare, prezenta dezvoltare se referă la un compus pentru utilizare în tratarea unei boli, tulburări sau afecțiuni asociate cu disfuncția canalului de potasiu Kv7 la un om care are nevoie de aceasta, în care compusul este Compusul A și o cantitate eficientă terapeutic din compus. se administrează pe cale orală la om cu 30 de minute înainte de a consuma alimente până la 2 ore după consumarea alimentelor. În anumite cazuri, boala, tulburarea sau afecțiunea asociată cu disfuncția canalului de potasiu Kv7 este o tulburare convulsivă, cum ar fi epilepsie cu debut focal.

În variantele de realizare referitoare la Compusul A pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli, tulburări sau afecțiuni asociate cu disfuncția canalului de potasiu Kv7, în unele cazuri, metoda amplifică deschiderea unui canal de potasiu Kv7, cum ar fi unu sau mai multe dintre Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 și Kv7.5. În anumite cazuri, compusul pentru utilizare este selectiv pentru a amplifica deschiderea unui canal de potasiu Kv7 selectat dintre unu sau mai multe dintre Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 și Kv7.5 față de Kv7.1. În unele variante de realizare, compusul pentru utilizare este selectiv pentru Kv7.2, opțional, pentru Kv7.1. În alte variante de realizare, compusul pentru utilizare este selectiv pentru Kv7.3, opțional pentru Kv7.1. În încă alte variante de realizare, compusul pentru utilizare este selectiv pentru Kv7.4, opțional pentru Kv7.1. În încă alte variante de realizare, compusul pentru utilizare este selectiv pentru Kv7.5, opțional pentru Kv7.1. În anumite variante de realizare, compusul pentru utilizare este selectiv pentru Kv7.2 și Kv7.3, opțional pentru Kv7.1.

Într-o variantă de realizare, prezenta dezvoltare furnizează un compus pentru utilizare în tratarea unei tulburări convulsive la un om care are nevoie de aceasta, în care compusul este Compusul A, și compusul este administrat oral la om în condiții de hrănire. În anumite variante de realizare, cantitatea este suficientă pentru a reduce severitatea convulsiilor, frecvența convulsiilor sau ambele.

Într-o variantă de realizare, prezenta dezvoltare furnizează un compus pentru utilizare în tratarea unei tulburări convulsive la un om care are nevoie de aceasta, în care compusul este Compusul A, și compusul este administrat oral la om cu 30 de minute înainte de a consuma alimente până la 2 ore după consumarea alimentelor. În anumite variante de realizare, cantitatea este suficientă pentru a reduce severitatea convulsiilor, frecvența convulsiilor sau ambele.

Într-o variantă de realizare, prezenta dezvoltare furnizează Compus A pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări convulsive la un om care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea orală a unei cantități de Compus A la om în condiții de hrănire, în care cantitatea de Compus A este de la 2 până la 200 mg.

Într-o variantă de realizare, prezenta dezvoltare furnizează Compus A pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări convulsive la un om care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea orală a unei cantități de Compus A la om între 30 de minute înainte de a consuma alimente până la 2 ore după consumarea alimentelor, în care cantitatea de compus A este de la 2 până la 200 mg.

Într-o variantă de realizare, prezenta dezvoltare furnizează un compus pentru utilizare în creșterea unuia sau mai multora dintre C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , sau $t_{1/2\lambda z}$ ale compusului la un om care primește compusul prin administrare orală, în care compusul este Compusul A, și compusul este administrat oral la om în condiții de hrănire. În anumite variante de realizare, administrarea orală crește unu sau mai multe dintre C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , sau $t_{1/2\lambda z}$ în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de compus A este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar.

Într-o variantă de realizare, prezenta dezvoltare furnizează un compus pentru utilizare în creșterea unuia sau mai multora dintre C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , sau $t_{1/2\lambda z}$ ale compusului la un om care primește o administrare orală a compusului, în care compusul este Compusul A, și compusul este administrat oral la om între 30 de minute înainte de a consuma alimente până la 2 ore după consumarea alimentelor. În anumite variante de realizare, administrarea orală crește unu sau mai multe dintre C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , sau $t_{1/2\lambda z}$ în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de compus A este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar.

În anumite variante de realizare, prezenta dezvoltare furnizează Compus A pentru utilizare într-o metodă de creștere a biodisponibilității sau unu sau mai multe dintre $C_{\max}$, $AUC_{\inf}$, $T_{\max}$, sau $t_{1/2\lambda z}$ ale Compusului A la un om care primește o administrare orală de Compus A, care cuprinde

(a) informarea omului că administrarea orală a Compusului A, în condiții de hrănire sau între 30 de minute înainte de a consuma alimente și până la 2 ore după consumarea alimentelor, crește biodisponibilitatea sau unu sau mai multe dintre $C_{\max}$, $AUC_{\inf}$, $T_{\max}$, sau $t_{1/2\lambda z}$ ale compusului A; și

(b) pe baza etapei (a), administrarea orală a Compusului A în condiții de hrănire sau între 30 de minute înainte de a consuma alimente până la 2 ore după consumarea alimentelor.

În anumite astfel de variante de realizare, probabilitatea ca (b) să apară (adică, administrarea are loc în condiții de hrănire sau între 30 de minute înainte de consumarea alimentelor până la 2 ore după consumarea alimentelor), este crescută în raport cu metoda fără etapa (a).

Într-o variantă de realizare, prezenta dezvoltare furnizează Compus A pentru utilizare într-o metodă de tratament prin terapie a unui om care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea orală a Compusului A la om în condiții de hrănire. În anumite variante de realizare, metoda crește unu sau mai multe dintre $C_{\max}$, $AUC_{\inf}$, $T_{\max}$, sau $t_{1/2\lambda z}$ ale Compusului A, în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de Compus A este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar.

Într-o variantă de realizare, prezenta dezvoltare furnizează Compus A pentru utilizare într-o metodă de tratament prin terapie a unui om care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea orală a Compusului A la om între 30 de minute înainte de a consuma alimente până la 2 ore după consumarea alimentelor. În anumite variante de realizare, metoda crește unu sau mai multe dintre $C_{\max}$, $AUC_{\inf}$, $T_{\max}$, sau $t_{1/2\lambda z}$ ale Compusului A, în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de Compus A este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar.

Într-o variantă de realizare, prezenta dezvoltare furnizează un compus pentru utilizare pentru reducerea unei doze de compus care este administrat oral la un om care are nevoie de aceasta, ca parte a unui regim de tratament, în care compusul este Compusul A, și compusul este administrat oral la om în condiții de hrănire. În anumite variante de realizare, doza redusă este o doză mai mică decât ar fi necesară pentru a obține una sau mai multe dintre aceleași $C_{\max}$, $AUC_{\inf}$, $T_{\max}$, sau $t_{1/2\lambda z}$ ale compusului A atunci când este administrat oral la om în condiții de repaus alimentar.

Într-o variantă de realizare, prezenta dezvoltare furnizează un compus pentru utilizare pentru reducerea unei doze de compus care este administrat oral la un om care are nevoie de aceasta, ca parte a unui regim de tratament, în care compusul este Compusul A, și compusul este administrat oral la om între 30 de minute înainte de a consuma alimente până la 2 ore după consumarea alimentelor. În anumite variante de realizare, doza redusă este o doză mai mică decât ar fi necesară pentru a obține una sau mai multe dintre aceleași $C_{\max}$, $AUC_{\inf}$, $T_{\max}$, sau $t_{1/2\lambda z}$ ale compusului A atunci când este administrat oral la om în condiții de repaus alimentar.

Într-o variantă de realizare, prezenta dezvoltare furnizează un compus pentru utilizare în tratarea unei tulburări convulsive la un om care are nevoie de aceasta, în care compusul este Compusul A, și compusul este administrat oral la om. În anumite variante de realizare, administrarea orală produce, pentru Compusul A, unu sau mai multe dintre:

o $C_{\max}$ de cel puțin 40 ng/mL, cum ar fi cel puțin 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, sau 80 ng/mL;

o $AUC_{\inf}$ de cel puțin 2500 h•ng/mL, cum ar fi cel puțin 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3300, 3500, 3700, sau 4000 h•ng/mL,

un $T_{\max}$ de cel puțin 3,25 h cum ar fi cel puțin 3,5, 3,75, 4, 4,25, sau 4,5 h, sau

un $t_{1/2\lambda z}$ de cel puțin 130 h, cum ar fi cel puțin 150, 170, 190, sau 210.

În anumite variante de realizare, creșterea în unu sau mai multe dintre $C_{\max}$, $AUC_{\inf}$, $T_{\max}$, sau $t_{1/2\lambda z}$ ale Compusului A realizată cu prezentul compus pentru utilizare nu depinde de tipul de aliment consumat de om, de exemplu, hrana poate include sau nu o masă bogată în grăsimi sau calorii.

Într-o variantă de realizare, prezenta dezvoltare furnizează un compus pentru utilizare în creșterea pragului motor de repaus (RMT) sau a pragului motor activ (AMT) la un om care are nevoie de aceasta, în care compusul este Compusul A, și o cantitate de compus este administrată oral la om, opțional, în condiții de hrănire sau între 30 de minute înainte de a consuma alimente până la 2 ore după consumul de alimente. În anumite variante de realizare, cantitatea de compus A este suficientă pentru a crește RMT sau AMT la om. În anumite variante de realizare, cantitatea de compus A este de la 2 până la 200 mg.

Într-o variantă de realizare, prezenta dezvoltare furnizează un compus pentru utilizare pentru scăderea excitabilității corticospinale sau corticale la un om, care are nevoie de aceasta, în care compusul este Compusul A, și o cantitate din compus este administrată oral la om, opțional, în condiții de hrănire sau între 30 de minute înainte de consumarea alimentelor până la 2 ore după consumarea alimentelor, în

care cantitatea de compus A este suficientă pentru a crește excitabilitatea corticospinală sau corticală la om. În anumite variante de realizare, cantitatea de compus A este de la 2 până la 200 mg.

Într-o variantă de realizare a prezentei dezvoltări, administrarea orală a Compusului A la un om în condiții de hrănire amplifică biodisponibilitatea și expunerea Compusului A în cazul administrării orale. A fost descoperit, în mod surprinzător, că astfel de condiții cresc în mod semnificativ biodisponibilitatea și expunerea Compusului A la oameni, în cazul administrării orale. În variante de realizare mai specifice, condițiile de hrănire cuprind consumul unui produs alimentar simultan cu sau în imediata apropiere a administrării orale a Compusului A.

În unele, dar nu în toate, variante de realizare a prezentei dezvoltări, produsul alimentar este o masă bogată în grăsimi, cu multe calorii. Mesele reprezentative bogate în grăsimi au aproximativ 50% din conținutul caloric total al mesei provenind din grăsimi, iar mesele reprezentative bogate în calorii au aproximativ 800 până la 1000 de calorii. O masă reprezentativă ar trebui să conducă la obținerea a aproximativ 150, 250 și 500-600 de calorii din proteine, carbohidrați și, respectiv, grăsimi. Cantitatea de produs alimentar consumată cu, sau în apropiere în timp, de administrarea orală a Compusului A, ar trebui să fie suficientă, astfel încât să se obțină o biodisponibilitate și o expunere amplificate ale Compusului A.

În unele variante de realizare, administrarea orală a Compusului A la un om care are nevoie de aceasta, ținând seamă de compusul pentru utilizare descris aici, are loc între 30 de minute înainte de consumarea alimentelor până la 2 ore după consumarea alimentelor. În unele aspecte, administrarea orală poate avea loc de la aproximativ 60, 45, 30, 25, 20, 15, 10 sau 5 minute înainte de a consuma alimente până la aproximativ 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225 sau 240 de minute după consumarea alimentelor. În unele aspecte, Compusul A poate fi administrat concomitent cu consumul de alimente, sau până la 15 minute după ce au fost consumate alimente.

În unele variante de realizare, administrarea orală a Compusului A la un om care are nevoie de aceasta, ținând seamă de compusul pentru utilizare descris aici, crește unu sau mai multe dintre C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , sau $t_{1/2\lambda z}$ ale Compusului A, în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de Compus A este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar. În unele variante de realizare, administrarea orală a Compusului A la om crește C_{max} de Compus A în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de Compus A este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar. În unele aspecte, administrarea orală crește AUC_{inf} , în comparație cu condițiile de repaus alimentar. În unele aspecte, administrarea orală crește T_{max} în comparație cu condițiile de repaus alimentar. În unele aspecte, administrarea orală crește $t_{1/2\lambda z}$ în comparație cu condițiile de repaus alimentar. În unele aspecte, administrarea orală crește C_{max} și AUC_{inf} în comparație cu condițiile de repaus alimentar. În unele aspecte, administrarea orală crește C_{max} și T_{max} în comparație cu condițiile de repaus alimentar. În unele aspecte, administrarea orală crește C_{max} și $t_{1/2\lambda z}$ în comparație cu condițiile de repaus alimentar. În unele aspecte, administrarea orală crește AUC_{inf} și T_{max} în comparație cu condițiile de repaus alimentar. În unele aspecte, administrarea orală crește AUC_{inf} și $t_{1/2\lambda z}$ în comparație cu condițiile de repaus alimentar. În unele aspecte, administrarea orală crește T_{max} și $t_{1/2\lambda z}$ în comparație cu condițiile de repaus alimentar. În unele aspecte, administrarea orală crește C_{max} , AUC_{inf} , și T_{max} în comparație cu condițiile de repaus alimentar. În unele aspecte, administrarea orală crește C_{max} , AUC_{inf} , și $t_{1/2\lambda z}$ în comparație cu condițiile de repaus alimentar. În unele aspecte, administrarea orală crește C_{max} , T_{max} , și $t_{1/2\lambda z}$ în comparație cu condițiile de repaus alimentar. În unele aspecte, administrarea orală crește AUC_{inf} , T_{max} , și $t_{1/2\lambda z}$ în comparație cu condițiile de repaus alimentar. În unele aspecte, administrarea orală crește C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , și $t_{1/2\lambda z}$ în comparație cu condițiile de repaus alimentar.

În unele variante de realizare, administrarea orală a Compusului A la un om care are nevoie de aceasta, ținând seamă de compusul pentru utilizare descris aici, crește C_{max} de Compus A în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de Compus A este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar. În unele aspecte, creșterea C_{max} este de cel puțin 50%, cum ar fi cel puțin 60%, 75%, 85%, 100%, 125%, 150%, 200%, 250% sau 300%. În unele aspecte, creșterea C_{max} este de cel puțin 100%, 150% sau 200%, cum ar fi cel puțin 100%. În unele aspecte, creșterea C_{max} poate varia de la aproximativ 50% până la aproximativ 500%, de exemplu, de la aproximativ 50% până la aproximativ 400%, de la aproximativ 60% până la aproximativ 350%, de la aproximativ 70% până la aproximativ 300%, de la aproximativ 80% până la aproximativ 250%, sau de la aproximativ 100% până la aproximativ 200%, cum ar fi, de la aproximativ 50%, 60%, 70%, 80%, 90% sau 100% până la aproximativ 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450 % sau 500%, incluzând aproximativ sau cel puțin aproximativ 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190% sau 200%.

Într-o variantă de realizare a prezentei dezvoltări, raportul dintre C_{max} după administrarea orală a compusului A în condiții de hrănire, și C_{max} după administrarea orală a compusului A în condiții de repaus alimentar, este mai mare decât 1,2. În variante de realizare specifice, raportul este mai mare decât 1,3, mai mare decât 1,5, mai mare decât 2,0, mai mare decât 2,5, mai mare decât 3,0, mai mare decât 3,5,

mai mare decât 4,0, mai mare decât 4,5, mai mare decât 5,0, mai mare decât 5,5, mai mare decât 6,0 sau mai mare decât 6,5.

În unele variante de realizare, $C_{\max}$ de compus A este crescut la cel puțin 40 ng/mL. În unele aspecte, $C_{\max}$ de compus A poate crește într-un interval de la 20 ng/mL până la aproximativ 200 ng/mL, de ex., de la aproximativ 25 până la aproximativ 200 ng/mL, de la aproximativ 30 până la aproximativ 200 ng/mL, de la aproximativ 35 până la aproximativ 200 ng/mL, de la aproximativ 40 până la aproximativ 175 ng/mL, de la aproximativ 40 până la aproximativ 150 ng/mL, de la aproximativ 40 până la aproximativ 125 ng/mL, de la aproximativ 40 până la aproximativ 100 ng/mL, de la aproximativ 40 până la aproximativ 90 ng/mL, de la aproximativ 40 până la aproximativ 80 ng/mL, de la aproximativ 40 până la aproximativ 70 ng/mL, de la aproximativ 40 până la aproximativ 60 ng/mL, sau de la aproximativ 40 până la aproximativ 50 ng/mL, cum ar fi aproximativ 40 ng/mL, 41 ng/mL, 42 ng/mL, 43 ng/mL, 44 ng/mL, 45 ng/mL, 46 ng/mL, 47 ng/mL, 48 ng/mL, 49 ng/mL, 50 ng/mL, 51 ng/mL, 52 ng/mL, 53 ng/mL, 54 ng/mL, 55 ng/mL, 56 ng/mL, 57 ng/mL, 58 ng/mL, 59 ng/mL, 60 ng/mL, 61 ng/mL, 62 ng/mL, 63 ng/mL, 64 ng/mL, 65 ng/mL, 66 ng/mL, 67 ng/mL, 68 ng/mL, 69 ng/mL, 70 ng/mL, 71 ng/mL, 72 ng/mL, 73 ng/mL, 74 ng/mL, 75 ng/mL, 76 ng/mL, 77 ng/mL, 78 ng/mL, 79 ng/mL, 80 ng/mL, 81 ng/mL, 82 ng/mL, 83 ng/mL, 84 ng/mL, 85 ng/mL, 86 ng/mL, 87 ng/mL, 88 ng/mL, 89 ng/mL, 90 ng/mL, 91 ng/mL, 92 ng/mL, 93 ng/mL, 94 ng/mL, 95 ng/mL, 96 ng/mL, 97 ng/mL, 98 ng/mL, 99 ng/mL, sau 100 ng/mL.

În unele variante de realizare, administrarea orală a Compusului A la un om care are nevoie de aceasta, ținând seamă de compusul pentru utilizare dezvăluit aici, crește $AUC_{\inf}$ pentru Compusul A în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de Compus A este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar. În unele aspecte, creșterea $AUC_{\inf}$ este de cel puțin 50%, cum ar fi cel puțin 60%, 75%, 85%, 100%, 125%, 150%, 200% sau 250%. În unele aspecte, creșterea $AUC_{\inf}$ este de cel puțin 75% sau 100%. În unele aspecte, creșterea $AUC_{\inf}$ poate varia de la aproximativ 50% până la aproximativ 500%, de ex., de la aproximativ 50% până la aproximativ 400%, de la aproximativ 60% până la aproximativ 350%, de la aproximativ 70% până la aproximativ 300%, de la aproximativ 80% până la aproximativ 250%, sau de la aproximativ 100% până la aproximativ 200%, cum ar fi de la aproximativ 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, sau 100% până la aproximativ 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, sau 500%, incluzând aproximativ sau cel puțin aproximativ 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, sau 200%.

În unele variante de realizare, raportul dintre $AUC_{\inf}$ după administrarea orală a Compusului A în condiții de hrănire, și $AUC_{\inf}$ după administrarea orală a compusului A în condiții de repaus alimentar, este mai mare decât 1,2. În variante de realizare specifice, raportul este mai mare decât 1,3, mai mare decât 1,5, mai mare decât 1,8, mai mare decât 2,0, mai mare decât 2,5, mai mare decât 3,0, mai mare decât 3,5, mai mare decât 4,0, mai mare decât 4,5, mai mare decât 5,0, mai mare decât 5,5, mai mare decât 6,0 sau mai mare decât 6,5.

Într-o variantă de realizare a prezentei dezvăluiri, raportul dintre AUC după administrarea orală a Compusului A în condiții de hrănire, și AUC după administrarea orală a Compusului A în condiții de repaus alimentar, este mai mare decât 1,2. În variante de realizare specifice, raportul este mai mare decât 1,3, mai mare decât 1,5, mai mare decât 2,0, mai mare decât 2,5, mai mare decât 3,0, mai mare decât 3,5, mai mare decât 4,0, mai mare decât 4,5, mai mare decât 5,0, mai mare decât 5,5, mai mare decât 6,0 sau mai mare decât 6,5.

În unele variante de realizare, $AUC_{\inf}$ pentru compusul A este crescut la cel puțin 2500 h•ng/mL. În unele aspecte $AUC_{\inf}$ pentru Compusul A poate crește într-un interval de la 2000 h•ng/mL până la aproximativ 5000 h•ng/mL, de ex., de la aproximativ 2500 până la aproximativ 5000 h•ng/mL, de la aproximativ 2500 până la aproximativ 4500 h•ng/mL, de la aproximativ 2500 până la aproximativ 4250 h•ng/mL, de la aproximativ 2500 până la aproximativ 4000 h•ng/mL, de la aproximativ 2500 până la aproximativ 3750 h•ng/mL, de la aproximativ 2500 până la aproximativ 3500 h•ng/mL, de la aproximativ 2500 până la aproximativ 3250 h•ng/mL, de la aproximativ 2500 până la aproximativ 3000 h•ng/mL, sau de la aproximativ 2500 până la aproximativ 2750 h•ng/mL, cum ar fi aproximativ 2500 h•ng/mL, 2600 h•ng/mL, 2700 h•ng/mL, 2800 h•ng/mL, 2900 h•ng/mL, 3000 h•ng/mL, 3100 h•ng/mL, 3200 h•ng/mL, 3300 h•ng/mL, 3400 h•ng/mL, 3500 h•ng/mL, 3600 h•ng/mL, 3700 h•ng/mL, 3800 h•ng/mL, 3900 h•ng/mL, 4000 h•ng/mL, 4100 h•ng/mL, 4200 h•ng/mL, 4300 h•ng/mL, 4400 h•ng/mL, 4500 h•ng/mL, 4600 h•ng/mL, 4700 h•ng/mL, 4800 h•ng/mL, 4900 h•ng/mL, sau 5000 h•ng/mL.

În unele variante de realizare, administrarea orală a Compusului A la un om care are nevoie de aceasta, ținând seamă de compusul pentru utilizare dezvăluit aici, crește $T_{\max}$ pentru Compusul A în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de Compus A este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar. În unele aspecte, creșterea $T_{\max}$ este de cel puțin 50%, cum ar fi cel puțin 60%, 75%, 85%, 100%, 125%, 150%, 200% sau 250%. În unele aspecte, creșterea $T_{\max}$ este de cel puțin 75% sau

100%. În unele aspecte, creșterea $T_{\max}$ poate varia de la aproximativ 50% până la aproximativ 500%, de ex., de la aproximativ 50% până la aproximativ 400%, de la aproximativ 60% până la aproximativ 350%, de la aproximativ 70% până la aproximativ 300%, de la aproximativ 80% până la aproximativ 250%, sau de la aproximativ 100% până la aproximativ 200%, cum ar fi de la aproximativ 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, sau 100% până la aproximativ 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, sau 500%, incluzând aproximativ sau cel puțin aproximativ 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, sau 200%.

În unele variante de realizare, raportul dintre $T_{\max}$ după administrarea orală a compusului A în condiții de hrănire, și $T_{\max}$ după administrarea orală a compusului A în condiții de repaus alimentar, este mai mare decât 1,2. În variante de realizare specifice, raportul este mai mare decât 1,3, mai mare decât 1,5, mai mare decât 1,8, mai mare decât 2,0, mai mare decât 2,5, mai mare decât 3,0, mai mare decât 3,5, mai mare decât 4,0, mai mare decât 4,5, mai mare decât 5,0, mai mare decât 5,5, mai mare decât 6,0 sau mai mare decât 6,5.

În unele variante de realizare, $T_{\max}$ pentru compusul A este crescut la cel puțin 3,25 ore. În unele aspecte, $T_{\max}$ pentru compusul A poate crește într-un interval de la 3 ore până la aproximativ 15 ore, de ex., de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 15 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 14,5 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 14 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 13,5 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 13 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 12,5 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 12 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 11,5 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 11 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 10,5 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 10 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 9,5 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 9 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 8,5 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 8 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 7,5 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 7 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 6,5 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 6 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 5,5 ore, de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 5 ore, sau de la aproximativ 3,25 ore până la aproximativ 4,5 ore, cum ar fi aproximativ 3,25 ore, 3,5 ore, 3,75 ore, 4 ore, 4,25 ore, 4,5 ore, 4,75 ore, 5 ore, 5,25 ore, 5,5 ore, 5,75 ore, 6 ore, 6,25 ore, 6,5 ore, 6,75 ore, 7 ore, 7,25 ore, 7,5 ore, 7,75 ore, 8 ore, 8,25 ore, 8,5 ore, 8,75 ore, 9 ore, 9,25 ore, 9,5 ore, 9,75 ore, sau 10 ore.

În unele variante de realizare, administrarea orală a Compusului A la un om care are nevoie de aceasta, ținând seamă de compusul pentru utilizare dezvăluit aici, creșterea $t_{1/2z}$ a Compusului A în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de Compus A este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar, cu cel puțin 40% sau 50%, cum ar fi cel puțin 60%, 75% sau 100%. În unele aspecte, creșterea $t_{1/2z}$ este de cel puțin 75%. În unele aspecte, $t_{1/2z}$ poate varia de la aproximativ 50% până la aproximativ 500%, de ex., de la aproximativ 50% până la aproximativ 400%, de la aproximativ 60% până la aproximativ 350%, de la aproximativ 70% până la aproximativ 300%, de la aproximativ 80% până la aproximativ 250%, sau de la aproximativ 100% până la aproximativ 200%, cum ar fi de la aproximativ 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, sau 100% până la aproximativ 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, sau 500%, incluzând aproximativ sau cel puțin aproximativ 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, sau 200%.

În unele variante de realizare, raportul dintre $t_{1/2z}$ după administrarea orală a Compusului A în condiții de hrănire și $t_{1/2z}$ după administrarea orală a compusului A în condiții de repaus alimentar, este mai mare decât 1,2. În variante de realizare specifice, raportul este mai mare decât 1,3, mai mare decât 1,5, mai mare decât 1,8, mai mare decât 2,0, mai mare decât 2,5, mai mare decât 3,0, mai mare decât 3,5, mai mare decât 4,0, mai mare decât 4,5, mai mare decât 5,0, mai mare decât 5,5, mai mare decât 6,0 sau mai mare decât 6,5.

În unele variante de realizare, $t_{1/2z}$ al compusului A este crescut la cel puțin 130 ore. În unele aspecte, $t_{1/2z}$ al Compusului A poate crește într-un interval de la 100 ore până la aproximativ 500 ore, de ex., de la aproximativ 110 ore până la aproximativ 500 ore, de la aproximativ 120 ore până la aproximativ 500 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 500 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 490 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 480 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 470 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 460 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 450 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 440 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 430 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 420 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 410 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 400 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 390 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 380 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 370 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 360 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 350 ore, de la aproximativ 130 ore

până la aproximativ 340 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 330 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 320 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 310 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 300 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 290 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 280 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 270 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 260 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 250 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 240 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 230 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 220 ore, de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 210 ore, sau de la aproximativ 130 ore până la aproximativ 200 ore, cum ar fi aproximativ 130 ore, 140 ore, 150 ore, 160 ore, 170 ore, 180 ore, 190 ore, 200 ore, 210 ore, 220 ore, 230 ore, 240 ore, 250 ore, 260 ore, 270 ore, 280 ore, 290 ore, 300 ore, 310 ore, 320 ore, 330 ore, 340 ore, 350 ore, 360 ore, 370 ore, 380 ore, 390 ore, sau 400 ore.

Într-o variantă de realizare, Compusul A este furnizat într-o formă de unitate de dozare adecvată pentru administrare orală. Compusul A este prezent în forma de unitate de dozare la un nivel care variază de la aproximativ 0,05 mg/kg până la aproximativ 2,0 mg/kg. Niveluri reprezentative mai specifice includ 0,05 mg/kg, 0,10 mg/kg, 0,20 mg/kg, 0,30 mg/kg, 0,40 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,7 mg/kg, 0,80 mg/kg, 0,90 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,1 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,3 mg/kg, 1,4 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,6 mg/kg, 1,7 mg/kg, 1,8 mg/kg, 1,9 mg/kg și 2,0 mg/kg. În unele aspecte, metoda include administrarea orală a 0,1-1,0 mg/kg de compus A. În unele aspecte, metoda include administrarea orală a 0,2-0,5 mg/kg de compus A.

În unele variante de realizare, compusul pentru utilizare descris aici, cum ar fi compusul pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări convulsive la un om care are nevoie de aceasta, ținând seamă de compusul pentru utilizare descris aici, este pentru utilizare într-o metodă realizată prin administrare orală a 2 până la 200 mg de compus A. De exemplu, metoda poate include administrarea orală a aproximativ 2 mg, aproximativ 3 mg, aproximativ 4 mg, aproximativ 5 mg, aproximativ 6 mg, aproximativ 7 mg, aproximativ 8 mg, aproximativ 9 mg, aproximativ 10 mg, aproximativ 11 mg, aproximativ 12 mg, aproximativ 13 mg, aproximativ 14 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 16 mg, aproximativ 17 mg, aproximativ 18 mg, aproximativ 19 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 21 mg, aproximativ 22 mg, aproximativ 23 mg, aproximativ 24 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 26 mg, aproximativ 27 mg, aproximativ 29 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 31 mg, aproximativ 32 mg, aproximativ 33 mg, aproximativ 34 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 36 mg, aproximativ 37 mg, aproximativ 38 mg, aproximativ 39 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 41 mg, aproximativ 42 mg, aproximativ 43 mg, aproximativ 44 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 46 mg, aproximativ 47 mg, aproximativ 48 mg, aproximativ 49 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 51 mg, aproximativ 52 mg, aproximativ 53 mg, aproximativ 54 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 56 mg, aproximativ 57 mg, aproximativ 58 mg, aproximativ 59 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 61 mg, aproximativ 62 mg, aproximativ 63 mg, aproximativ 64 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 66 mg, aproximativ 67 mg, aproximativ 68 mg, aproximativ 69 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 71 mg, aproximativ 72 mg, aproximativ 73 mg, aproximativ 74 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 76 mg, aproximativ 77 mg, aproximativ 78 mg, aproximativ 79 mg, aproximativ 80 mg, aproximativ 81 mg, aproximativ 82 mg, aproximativ 83 mg, aproximativ 84 mg, aproximativ 85 mg, aproximativ 86 mg, aproximativ 87 mg, aproximativ 88 mg, aproximativ 89 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 91 mg, aproximativ 92 mg, aproximativ 93 mg, aproximativ 94 mg, aproximativ 95 mg, aproximativ 96 mg, aproximativ 97 mg, aproximativ 98 mg, aproximativ 99 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 101 mg, aproximativ 102 mg, aproximativ 103 mg, aproximativ 104 mg, aproximativ 105 mg, aproximativ 106 mg, aproximativ 107 mg, aproximativ 108 mg, aproximativ 109 mg, aproximativ 110 mg, aproximativ 111 mg, aproximativ 112 mg, aproximativ 113 mg, aproximativ 114 mg, aproximativ 115 mg, aproximativ 116 mg, aproximativ 117 mg, aproximativ 118 mg, aproximativ 119 mg, aproximativ 120 mg, aproximativ 121 mg, aproximativ 122 mg, aproximativ 123 mg, aproximativ 124 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 126 mg, aproximativ 127 mg, aproximativ 129 mg, aproximativ 130 mg, aproximativ 131 mg, aproximativ 132 mg, aproximativ 133 mg, aproximativ 134 mg, aproximativ 135 mg, aproximativ 136 mg, aproximativ 137 mg, aproximativ 138 mg, aproximativ 139 mg, aproximativ 140 mg, aproximativ 141 mg, aproximativ 142 mg, aproximativ 143 mg, aproximativ 144 mg, aproximativ 145 mg, aproximativ 146 mg, aproximativ 147 mg, aproximativ 148 mg, aproximativ 149 mg, aproximativ 150 mg, aproximativ 151 mg, aproximativ 152 mg, aproximativ 153 mg, aproximativ 154 mg, aproximativ 155 mg, aproximativ 156 mg, aproximativ 157 mg, aproximativ 158 mg, aproximativ 159 mg, aproximativ 160 mg, aproximativ 161 mg, aproximativ 162 mg, aproximativ 163 mg, aproximativ 164 mg, aproximativ 165 mg, aproximativ 166 mg, aproximativ 167 mg, aproximativ 168 mg, aproximativ 169 mg, aproximativ 170 mg, aproximativ 171 mg, aproximativ 172 mg, aproximativ 173 mg, aproximativ 174 mg, aproximativ 175 mg, aproximativ 176 mg, aproximativ 177 mg, aproximativ 178 mg, aproximativ 179 mg, aproximativ 180 mg, aproximativ 181 mg, aproximativ 182 mg, aproximativ

183 mg, aproximativ 184 mg, aproximativ 185 mg, aproximativ 186 mg, aproximativ 187 mg, aproximativ 188 mg, aproximativ 189 mg, aproximativ 190 mg, aproximativ 191 mg, aproximativ 192 mg, aproximativ 193 mg, aproximativ 194 mg, aproximativ 195 mg, aproximativ 196 mg, aproximativ 197 mg, aproximativ 198 mg, aproximativ 199 mg, sau aproximativ 200 mg. În unele aspecte, administrarea orală include 5 până la 50 mg de Compus A. În unele aspecte, administrarea orală include 10, 20 sau 25 mg de Compus A. În unele aspecte, administrarea orală include 20 mg de Compus A. În unele aspecte, administrarea orală include cel puțin 20 mg de compus A.

În unele variante de realizare, compusul pentru utilizare descris aici, cum ar fi compusul pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări convulsive la un om care are nevoie de aceasta, ținând seamă de compusul pentru utilizare descris aici, este pentru utilizare într-o metodă realizată prin administrare orală a 5 până la 1000 mg de compus A pe zi, cum ar fi 5 până la 500 mg sau 5 până la 250 mg de compus A pe zi. De exemplu, metoda poate include administrarea orală a aproximativ 5 mg, aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 80 mg, aproximativ 85 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 95 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 105 mg, aproximativ 110 mg, aproximativ 115 mg, aproximativ 120 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 130 mg, aproximativ 135 mg, aproximativ 140 mg, aproximativ 145 mg, aproximativ 150 mg, aproximativ 155 mg, aproximativ 160 mg, aproximativ 165 mg, aproximativ 170 mg, aproximativ 175 mg, aproximativ 180 mg, aproximativ 185 mg, aproximativ 190 mg, aproximativ 195 mg, aproximativ 200 mg, aproximativ 205 mg, aproximativ 210 mg, aproximativ 215 mg, aproximativ 220 mg, aproximativ 225 mg, aproximativ 230 mg, aproximativ 235 mg, aproximativ 240 mg, aproximativ 245 mg, aproximativ 250 mg, aproximativ 255 mg, aproximativ 260 mg, aproximativ 265 mg, aproximativ 270 mg, aproximativ 275 mg, aproximativ 280 mg, aproximativ 285 mg, aproximativ 290 mg, aproximativ 295 mg, aproximativ 300 mg, aproximativ 305 mg, aproximativ 310 mg, aproximativ 315 mg, aproximativ 320 mg, aproximativ 325 mg, aproximativ 330 mg, aproximativ 335 mg, aproximativ 340 mg, aproximativ 345 mg, aproximativ 350 mg, aproximativ 355 mg, aproximativ 360 mg, aproximativ 365 mg, aproximativ 370 mg, aproximativ 375 mg, aproximativ 380 mg, aproximativ 385 mg, aproximativ 390 mg, aproximativ 395 mg, aproximativ 400 mg, aproximativ 405 mg, aproximativ 410 mg, aproximativ 415 mg, aproximativ 420 mg, aproximativ 425 mg, aproximativ 430 mg, aproximativ 435 mg, aproximativ 440 mg, aproximativ 445 mg, aproximativ 450 mg, aproximativ 455 mg, aproximativ 460 mg, aproximativ 465 mg, aproximativ 470 mg, aproximativ 475 mg, aproximativ 480 mg, aproximativ 485 mg, aproximativ 490 mg, aproximativ 495 mg, aproximativ 500 mg, sau aproximativ 1000 mg pe zi. În unele aspecte, administrarea orală include administrarea orală a 10-200 mg de compus A pe zi, cum ar fi 10, 15, 20, 25, 30, 35 sau 40 mg până la 75, 100, 125, 150, 175 sau 200 mg de compus A pe zi, incluzând 20 până la 150 mg pe zi. În unele aspecte, administrarea orală include 50, 75, 100 sau 125 mg de Compus A pe zi, cum ar fi 100 mg pe zi.

În anumite cazuri, dozele zilnice de mai sus de Compus A sunt administrate oral ca doze multiple pe zi, cum ar fi în două, trei, patru sau cinci doze pe zi. De exemplu, o doză zilnică de 100 mg, poate administrată în patru doze de 25 mg pe parcursul zilei.

În unele variante de realizare, dozele zilnice de mai sus de Compus A sunt administrate oral sub forma unei doze unice. De exemplu, aproximativ 5, 10, 15, 20, 25 sau 30 mg până la aproximativ 50, 65, 75, 100, 125 sau 150 mg de compus A pe zi pot fi administrate oral sub forma unei doze unice, incluzând 10-25 mg, 10-30 mg și 10-40 mg pe zi sub forma unei doze unice, cum ar fi 10-25 mg pe zi sub forma unei doze unice.

În anumite variante de realizare, compusul pentru utilizare descris aici, atunci când se utilizează doza zilnică dezvăluită aici, este atinsă o stare de echilibru pentru Compusul A în decurs de 6 până la 9 zile, cum ar fi în aproximativ 1 săptămână.

În unele cazuri, prezenta dezvăluire furnizează Compus A pentru utilizare pentru creșterea nivelurilor serice de Compus A la un om care are nevoie de aceasta, în care Compusul A este administrat la om în condiții de hrănire sau între 30 de minute înainte de consumul alimentelor până la 2 ore după consumul de alimente.

Într-o variantă de realizare a prezentei dezvăluiri, administrarea Compusului A, cum ar fi pentru tratarea unei tulburări convulsive, care ar beneficia de deschiderea canalului de potasiu Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3). Compusul A este un agent de deschidere a Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3). În anumite variante de realizare, prezenta dezvăluire furnizează Compus A pentru utilizare în deschiderea canalului de potasiu Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) la un om care are nevoie de aceasta.

În unele variante de realizare, prezenta dezvăluire furnizează Compus A pentru utilizare în tratarea, ameliorarea sau prevenirea unei boli, tulburări sau afecțiuni afectate de modularea a cel puțin

unui canal de potasiu selectat dintre Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 și Kv7.5 la un om care are nevoie de aceasta, cum ar fi prin deschiderea unuia sau mai multor canale de potasiu menționate, în care Compusul A este administrat oral la om, opțional în condiții de hrănire sau între 30 de minute înainte de a consuma alimente până la 2 ore după consumarea alimentelor. În anumite variante de realizare, administrarea orală a Compusului A nu deschide canalul de potasiu Kv7.1 (KCNQ1). Cu alte cuvinte, în anumite cazuri, Compusul A este selectiv pentru unu sau mai multe dintre Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 și Kv7.5 față de Kv7.1.

În unele variante de realizare, administrarea orală a Compusului A la un om care are nevoie de aceasta, ținând seamă de compusul pentru utilizare descris aici, crește pragul motor de repaus (RMT) sau pragul motor activ (AMT). În unele variante de realizare, creșterea RMT sau AMT este proporțională cu concentrația plasmatică de Compus A. În unele variante de realizare, administrarea orală a Compusului A la un om care are nevoie de aceasta scade excitabilitatea corticospinală sau corticală, așa cum este determinată utilizând stimularea magnetică transcraniană (TMS).

În anumite variante de realizare, prezenta dezvăluire furnizează Compus A pentru utilizare într-o metodă de administrare orală a Compusului A la un om care prezintă RMT sau AMT scăzut în comparație cu un om mediu, care cuprinde administrarea orală a Compusului A, opțional în condiții de hrănire sau cu 30 de minute înainte de consumarea alimentelor până la 2 ore după consumarea alimentelor, crescând astfel RMT sau AMT la om care prezintă o scădere a RMT sau AMT.

În unele variante de realizare, administrarea orală a Compusului A, ținând seamă de compusul pentru utilizare descris aici, poate modula potențialele electroencefalografice evocate de TMS (EEG) (TEP-uri) și poate scădea excitabilitatea corticală. În unele aspecte, la anumite concentrații plasmatice (de exemplu, 50 ng/mL sau mai mari), Compusul A scade amplitudinea uneia sau mai multor componente TEP timpurii, incluzând 15 până la 35 ms (N15-P25), 45 ms (N45) sau 180 ms (P180) după impulsul TMS (de exemplu, cu 50% sau mai mult) în comparație cu placebo. În unele aspecte, la 2, 4 și 6 ore după doză, compusul A scade amplitudinea uneia sau mai multor componente TEP timpurii, incluzând 15 până la 35 ms (N15-P25), 45 ms (N45) sau 180 ms (P180) după impulsul TMS (de exemplu, cu 30% sau mai mult) în comparație cu placebo.

În unele variante de realizare, administrarea orală a Compusului A, ținând seamă de compusul pentru utilizare descris aici, poate modula oscilațiile induse de TMS și activitatea oscilatorie continuă. În unele aspecte, la anumite concentrații plasmatice (de exemplu, 50 ng/mL sau mai mari), compusul A scade oscilațiile induse de TMS teta (4-7 Hz) timpurii (30 până la 390 ms) sau alfa (8-12 Hz) TMS-oscilații induse (220 până la 400 ms) (de exemplu, cu 40% sau mai mult), și/sau crește puterea beta (13-30 Hz) indusă de TMS (220 până la 310 ms) după pulsul TMS (de exemplu, cu 40% sau mai mult) în comparație cu placebo. În unele aspecte, la 2 ore după doză, Compusul A scade oscilațiile teta induse de TMS timpurii după impulsul TMS (de exemplu, cu 30% sau mai mult) în comparație cu placebo. În unele aspecte, la 4 ore după doză, Compusul A scade oscilațiile alfa induse de TMS după impulsul TMS (de exemplu, cu 30% sau mai mult) în comparație cu placebo. În unele aspecte, la 6 ore după doză, Compusul A scade oscilațiile teta induse de TMS după impulsul TMS (de exemplu, cu 30% sau mai mult) în comparație cu placebo.

În unele variante de realizare, administrarea orală a Compusului A, ținând seamă de compusul pentru utilizare descris aici, poate modula starea de repaus EEG. În unele aspecte, la anumite concentrații plasmatice (de exemplu, 50 ng/mL sau mai mari), Compusul A crește puterea uneia sau mai multor benzi delta, teta sau beta (de exemplu, cu 50% sau mai mult) în comparație cu placebo. În unele aspecte, la 2, 4 și 6 ore după doză, Compusul A crește puterea uneia sau mai multor benzi delta, teta, delta, beta sau alfa (de exemplu, cu 40% sau mai mult) în comparație cu placebo.

În anumite variante de realizare, compusul pentru utilizare descris aici este pentru utilizare într-o metodă care administrează Compusul A sub forma unei compoziții orale acceptabile farmaceutic care cuprinde Compus A și unu sau mai mulți purtători sau excipienți acceptabili farmaceutic. Cantitatea de compus A inclusă în aceste compoziții corespunde uneia sau mai multor cantități descrise aici. În unele variante de realizare, compozițiile sunt o doză unitară.

Exemple de compoziții orale acceptabile farmaceutic care cuprind Compus A includ formulări solide (cum ar fi tablete, capsule, pastile, drajeuri, granule, pulberi, particule multiple și pelicule) și formulări lichide (cum ar fi soluții apoase, elixiruri, tincturi, suspensii, și dispersii). Într-o variantă de realizare, o compoziție orală acceptabilă farmaceutic de Compus A include o suspensie sau un granulat pediatric. Toate cantitățile de Compus A menționate mai sus pot fi incluse în astfel de formulări, de exemplu, o capsulă care cuprinde 5, 10, 15, 10, 25, 30 sau 35 mg de Compus A.

Într-o altă variantă de realizare, sunt furnizate kituri pentru administrarea orală a Compusului A în condiții de hrănire pentru a amplifica biodisponibilitatea și expunerea Compusului A la administrare orală. Astfel de kituri cuprind o multitudine de forme de unitate de dozare orală de Compus A în combinație cu instrucțiuni pentru administrarea orală a Compusului A în condiții de hrănire.

Într-o variantă de realizare a prezentei dezvoltări, administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de compus A are ca rezultat o creștere a concentrației plasmatice maxime ($C_{\max}$) de compus A și o creștere a expunerii (AUC) a compusului A în comparație cu $C_{\max}$ de Compus A și AUC a Compusului A atunci când este administrat oral în condiții de repaus alimentar.

Într-o variantă de realizare a prezentei dezvoltări, raportul dintre $C_{\max}$ după administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de compus A în condiții de hrănire și $C_{\max}$ după administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de compus A în condiții de repaus alimentar, este mai mare decât 1,3.

Într-o variantă de realizare a prezentei dezvoltări, raportul dintre AUC după administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de Compus A în condiții de hrănire și AUC după administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de Compus A în condiții de repaus alimentar, este mai mare decât 1,3.

Într-o variantă de realizare a prezentei dezvoltări, cantitatea eficientă terapeutic de Compus A este de la aproximativ 0,05 mg/kg până la aproximativ 2,0 mg/kg.

În anumite variante de realizare de aici, în care se face o comparație care implică un compus A administrat oral la om în condiții de repaus alimentar, o comparație analogă poate fi făcută implicând un om care nu a consumat alimente într-o perioadă cuprinsă între aproximativ 4 ore înainte de administrarea orală a compusului A până la aproximativ 4 ore după administrarea orală a Compusului A, cum ar fi între aproximativ 4, 3, 2, 1,5, 1 sau 0,5 ore înainte de administrarea orală a Compusului A până la aproximativ 0,5, 1, 1,5, 2, 3, sau la 4 ore după administrarea orală a compusului A.

În anumite variante de realizare, atunci când o tulburare convulsivă este tratată aici, tulburarea convulsivă este selectată dintre crize convulsive parțiale (focal), epilepsie fotosensibilă, sincopă autoindusă, epilepsie intratabilă, sindromul Angelman, epilepsie benignă rolandică, tulburare CDKL5, sindrom de absență al copilăriei și juvenilă, sindrom Dravet, epilepsie de lob frontal, sindrom de deficiență Glut1, hamartom hipotalamic, spasme infantile/sindrom West, epilepsie mioclonică juvenilă, sindrom Landau-Kleffner, sindrom Lennox-Gastaut (LGS), epilepsie cu sindrom de absență mioclonică, sindrom Ohtahara, sindrom Panayiotopoulos, epilepsie PCDH19, epilepsii mioclonice progresive, sindrom Rasmussen, sindrom de cromozom inelar 20, epilepsii de reflexe, epilepsie de lob temporal, epilepsie mioclonală progresivă Lafora, sindroame neurocutanate, complex de scleroză tuberoasă, encefalopatie epileptică infantilă precoce, encefalopatie epileptică cu debut precoce, epilepsie generalizată cu crize convulsive febrile +, sindrom Rett, scleroză multiplă, boala Alzheimer, autism, ataxie, hipotonie și diskinezie paroxistică. În anumite variante de realizare, tulburarea convulsivă este epilepsie cu debut focal, cunoscută și ca epilepsie parțială (focală).

Variante de realizare suplimentare și exemple ale prezentei dezvoltări sunt descrise aici. Aceste variante de realizare și exemple sunt ilustrative și nu trebuie interpretate ca limitând sfera de întindere a invenției revendicate.

4.3. Variante de realizare numerotate

'Varianta de realizare 1' este un compus pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări convulsive la un om care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea orală a unei cantități de Compus A la om în condiții de hrănire; în care compusul este compusul A, iar compusul A este N-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; și în care cantitatea de Compus A este suficientă pentru a trata tulburarea convulsivă la om.

'Varianta de realizare 2' este un compus pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări convulsive la un om care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea orală a unei cantități de Compus A la om între 30 de minute înainte de a consuma alimente până la 2 ore după consumarea alimentelor; în care compusul este compusul A, iar compusul A este N[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; și în care cantitatea de Compus A este suficientă pentru a trata tulburarea convulsivă la om.

'Varianta de realizare 3' este un compus pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări convulsive la un om care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea orală a unei cantități de Compus A la om în condiții de hrănire; în care compusul este compusul A, iar compusul A este N-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; și în care cantitatea de compus A este de la 2 până la 200 mg.

'Varianta de realizare 4' este un compus pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări convulsive la un om care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea orală a unei cantități de Compus A la om între 30 de minute înainte de a consuma alimente până la 2 ore după consumarea alimentelor; în care compusul este compusul A, iar compusul A este N[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; și în care cantitatea de compus A este de la 2 până la 200 mg.

'Varianta de realizare 5' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile oricăreia dintre variantele de realizare 1 la 4 și, în varianta de realizare 5, metoda crește unu sau mai multe dintre $C_{\max}$,

AUC_{inf} , T_{max} , sau $t_{1/2\lambda z}$ ale Compusului A în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de Compus A este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar.

5 'Varianta de realizare 6' este un compus pentru utilizare într-o metodă de scădere a excitabilității corticospinale sau corticale la un om care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea orală a unei cantități de Compus A la om; în care compusul este compusul A, iar compusul A este N-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; și în care cantitatea de compus A este suficientă pentru a scădea excitabilitatea corticospinală sau corticală la om.

10 'Varianta de realizare 7' este un compus pentru utilizare în tratarea unei boli, tulburări sau afecțiuni asociate cu disfuncția canalului de potasiu Kv7 la un om care are nevoie de aceasta; în care compusul este N-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; în care compusul este administrat oral la om în condiții de hrănire.

15 'Varianta de realizare 8' este un compus pentru utilizare în tratarea unei boli, tulburări sau afecțiuni asociate cu disfuncția canalului de potasiu Kv7 la un om care are nevoie de aceasta; în care compusul este N-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; în care compusul este administrat oral la om între 30 de minute înainte de consumarea alimentelor până la 2 ore după consumarea alimentelor.

'Varianta de realizare 9' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 7 și, în varianta de realizare 9, metoda amplifică deschiderea unui canal de potasiu Kv7.

20 'Varianta de realizare 10' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 8 și, în varianta de realizare 10, canalul de potasiu Kv7 este selectat dintre unu sau mai multe dintre Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 și Kv7.5.

'Varianta de realizare 11' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 9 și, în varianta de realizare 11, metoda este selectivă pentru amplificarea deschiderii unui canal de potasiu Kv7 selectat dintre unu sau mai multe dintre Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 și Kv7.5 peste Kv7.1.

25 'Varianta de realizare 12' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile oricăreia dintre variantele de realizare 7 până la 10 și, în varianta 12, boala, tulburarea sau afecțiunea este o tulburare convulsivă.

'Varianta de realizare 13' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 11 și, în varianta de realizare 13, tulburarea convulsivă este epilepsia cu debut focal.

30 'Varianta de realizare 14' este un compus pentru utilizare în tratarea unei tulburări convulsive la un om care are nevoie de aceasta; în care compusul este N-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; și în care compusul este administrat oral la om în condiții de hrănire.

35 'Varianta de realizare 15' este un compus pentru utilizare în tratarea unei tulburări convulsive la un om care are nevoie de aceasta; în care compusul este N-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; și în care compusul este administrat oral la om între 30 de minute înainte de consumarea alimentelor până la 2 ore după consumarea alimentelor.

40 'Varianta de realizare 16' este un compus pentru utilizare în creșterea unuia sau mai multora dintre C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , sau $t_{1/2\lambda z}$ ale compusului la un om care primește o administrare orală a compusului; în care compusul este N-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; în care compusul este administrat oral la om în condiții de hrănire; și în care administrarea orală a compusului crește unu sau mai multe dintre C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , sau $t_{1/2\lambda z}$ în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de compus este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar.

45 'Varianta de realizare 17' este un compus pentru utilizare în creșterea unuia sau mai multora dintre C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , sau $t_{1/2\lambda z}$ ale compusului la un om care primește o administrare orală a compusului; în care compusul este N-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; în care compusul este administrat oral la om de la 30 de minute înainte de consumarea alimentelor până la 2 ore după consumarea alimentelor; și în care administrarea orală a compusului crește unu sau mai mulți dintre C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , sau $t_{1/2\lambda z}$ în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de compus este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar.

50 'Varianta de realizare 18' este un compus pentru utilizare pentru reducerea dozei de compus care este administrat oral la un om care are nevoie de aceasta ca parte a unui regim de tratament; în care compusul este N-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; în care o doză redusă de compus este administrată oral la om în condiții de hrănire; și în care doză redusă este o doză mai mică decât ar fi necesară pentru a obține unu sau mai multe dintre aceleași C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , sau $t_{1/2\lambda z}$ ale compusului atunci când este administrat oral la om în condiții de repaus alimentar.

55 'Varianta de realizare 19' este un compus pentru utilizare în reducerea dozei de compus care este administrat oral la un om care are nevoie de aceasta ca parte a unui regim de tratament; în care compusul

este *N*-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1*H*-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; în care o doză redusă de compus este administrată pe cale orală la om între 30 de minute înainte de consumarea alimentelor până la 2 ore după consumarea alimentelor; și în care doza redusă este o doză mai mică decât ar fi necesară pentru a obține unu sau mai multe dintre aceleași $C_{\max}$, $AUC_{\inf}$, $T_{\max}$, sau $t_{1/2z}$ ale compusului atunci când este administrat oral la om în condiții de repaus alimentar.

Variantă de realizare 20' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile oricăreia dintre variantele de realizare 15 până la 19 și, în varianta de realizare 20, administrarea orală a compusului la om crește $C_{\max}$ de compus în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de compus este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar.

Variantă de realizare 21' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 20 și, în varianta de realizare 21, raportul dintre $C_{\max}$ ca urmare a administrării orale a compusului și $C_{\max}$ după administrarea orală a compusului în condiții de repaus alimentar este mai mare decât 1,3.

Variantă de realizare 22' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 20 și, în varianta de realizare 22, raportul dintre $C_{\max}$ ca urmare a administrării orale a compusului și $C_{\max}$ după administrarea orală a compusului în condiții de repaus alimentar este mai mare decât 2.

Variantă de realizare 23' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 20 și, în varianta de realizare 23, raportul dintre $C_{\max}$ ca urmare a administrării orale a compusului și $C_{\max}$ după administrarea orală a compusului în condiții de repaus alimentar este mai mare decât 3.

Variantă de realizare 24' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 20 și, în varianta de realizare 24, creșterea $C_{\max}$ de compus este de cel puțin 50%.

Variantă de realizare 25' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 20 și, în varianta de realizare 25, creșterea $C_{\max}$ de compus este de cel puțin 100%.

Variantă de realizare 26' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile oricăreia dintre variantele de realizare 16 până la 20 și, în varianta de realizare 26, administrarea orală a compusului la om crește $AUC_{\inf}$ pentru compus în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de compus este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar.

Variantă de realizare 27' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 26 și, în varianta de realizare 27, raportul $AUC_{\inf}$ după administrarea orală a compusului și $AUC_{\inf}$ după administrarea orală a compusului în condiții de repaus alimentar, este mai mare decât 1,3.

Variantă de realizare 28' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 26 și, în varianta de realizare 28, raportul $AUC_{\inf}$ după administrarea orală a compusului și $AUC_{\inf}$ după administrarea orală a compusului în condiții de repaus alimentar, este mai mare decât 1,5.

Variantă de realizare 29' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 26 și, în varianta de realizare 29, raportul $AUC_{\inf}$ după administrarea orală a compusului și $AUC_{\inf}$ după administrarea orală a compusului în condiții de repaus alimentar, este mai mare decât 1,8.

Variantă de realizare 30' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 26 și, în varianta de realizare 30, creșterea $AUC_{\inf}$ pentru compus este de cel puțin 50%.

Variantă de realizare 31' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 26 și, în varianta de realizare 31, creșterea $AUC_{\inf}$ pentru compus este de cel puțin 75%.

Variantă de realizare 32' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile oricăreia dintre variantele de realizare 16 până la 31 și, în varianta de realizare 32, administrarea orală a compusului la om crește $T_{\max}$ al compusului în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de compus este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar.

Variantă de realizare 33' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 32 și, în varianta de realizare 33, raportul dintre $T_{\max}$ ca urmare a administrării orale a compusului și $T_{\max}$ după administrarea orală a compusului în condiții de repaus alimentar este mai mare decât 1,3.

Variantă de realizare 34' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 32 și, în varianta de realizare 34, raportul dintre $T_{\max}$ ca urmare a administrării orale a compusului și $T_{\max}$ după administrarea orală a compusului în condiții de repaus alimentar este mai mare decât 1,8.

Variantă de realizare 35' este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 32 și, în varianta de realizare 35, raportul dintre $T_{\max}$ ca urmare a administrării orale a compusului și $T_{\max}$ după administrarea orală a compusului în condiții de repaus alimentar este mai mare decât 2.

‘Varianta de realizare 36’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 17 și, în varianta de realizare 36, creșterea $T_{\max}$ al compusului este de cel puțin 50%.

‘Varianta de realizare 37’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 32 și, în varianta de realizare 37, creșterea $T_{\max}$ al compusului este de cel puțin 75%.

5 ‘Varianta de realizare 38’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile oricăreia dintre variantele de realizare 16 până la 37 și, în varianta de realizare 38, administrarea orală a compusului la om crește $t_{1/2\lambda z}$ al compusului în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de compus este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar.

10 ‘Varianta de realizare 39’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 38 și, în varianta de realizare 39, raportul dintre $t_{1/2\lambda z}$ după administrarea orală a compusului și $t_{1/2\lambda z}$ după administrarea orală a compusului în condiții de repaus alimentar este mai mare decât 1,2.

‘Varianta de realizare 40’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 38 și, în varianta de realizare 40, raportul dintre $t_{1/2\lambda z}$ după administrarea orală a compusului și $t_{1/2\lambda z}$ după administrarea orală a compusului în condiții de repaus alimentar este mai mare decât 1,4.

15 ‘Varianta de realizare 41’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 38 și, în varianta de realizare 41, creșterea $t_{1/2\lambda z}$ al compusului este de cel puțin 20%.

‘Varianta de realizare 42’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 38 și, în varianta de realizare 42, creșterea $t_{1/2\lambda z}$ al compusului este de cel puțin 35%.

20 ‘Varianta de realizare 43’ este un compus pentru utilizare în tratarea unei tulburări convulsive la un om care are nevoie de aceasta; în care compusul este *N*-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1*H*-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; în care compusul este administrat oral la om; și în care administrarea orală a compusului produce, pentru compus, una sau mai multe dintre
o $C_{\max}$ de cel puțin 40 ng/mL,
o $AUC_{\inf}$ de cel puțin 2500 h•ng/mL,
25 un $T_{\max}$ de cel puțin 3,25 ore, sau
un $t_{1/2\lambda z}$ de cel puțin 130 h.

‘Varianta de realizare 44’ este un compus pentru utilizare în creșterea pragului motor în repaus (RMT) sau a pragului motor activ (AMT) la un om care are nevoie de aceasta; în care compusul este *N*-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1*H*-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; în care compusul este administrat oral la om.

30 ‘Varianta de realizare 45’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 44 și, în varianta de realizare 45, creșterea RMT sau AMT este proporțională cu concentrația plasmatică de Compus.

‘Varianta de realizare 46’ este un compus pentru utilizare în scăderea excitabilității corticospinale sau corticale la un om care are nevoie de aceasta; în care compusul este *N*-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1*H*-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; în care compusul este administrat oral la om.

40 ‘Varianta de realizare 47’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile oricăreia dintre variantele de realizare 7 până la 31 și, în varianta de realizare 47, se administrează 2 până la 200 mg de compus.

‘Varianta de realizare 48’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 47 și, în varianta de realizare 48, se administrează 2 până la 100 mg de compus.

‘Varianta de realizare 49’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 47 și, în varianta de realizare 49, se administrează 5 până la 50 mg de compus.

45 ‘Varianta de realizare 50’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 47 și, în varianta de realizare 50, 10, 20 sau 25 mg de compus sunt administrate.

‘Varianta de realizare 51’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 47 și, în varianta de realizare 51, se administrează 20 mg de compus.

50 ‘Varianta de realizare 52’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile oricăreia dintre variantele de realizare 7 până la 49 și, în varianta de realizare 52, se administrează cel puțin 20 mg de compus.

‘Varianta de realizare 53’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile oricăreia dintre variantele de realizare 7 până la 52 și, în varianta de realizare 53, se administrează 5-500 mg de compus pe zi.

55 ‘Varianta de realizare 54’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 53 și, în varianta de realizare 54, se administrează 20-150 mg de compus pe zi.

‘Varianta de realizare 55’ este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 53 și, în varianta de realizare 55, se administrează 100 mg de compus pe zi.

„Varianta de realizare 56” este un compus pentru utilizare care are caracteristicile oricăreia dintre variantele de realizare 7 până la 55 și, în varianta de realizare 56, se administrează 0,05-2,0 mg/kg de compus.

„Varianta de realizare 57” este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 56 și, în varianta de realizare 57, se administrează 0,1-1,0 mg/kg de compus.

„Varianta de realizare 58” este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 56 și, în varianta de realizare 58, se administrează 0,2-0,5 mg/kg de compus.

4.4. Variante de realizare suplimentare numerotate

„Varianta de realizare 1a” este un compus pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări convulsive la un om, în care compusul este Compusul A, și metoda cuprinde administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de Compus A la om care are nevoie de aceasta, în condiții de hrănire.

„Varianta de realizare 2a” este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variante de realizare 1a și, în varianta de realizare 2a, administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de Compus A la om are ca rezultat o amplificare a biodisponibilității și expunerii Compusului A, în comparație cu biodisponibilitatea și expunerea compusului A atunci când este administrat oral în condiții de repaus alimentar.

„Varianta de realizare 3a” este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variante de realizare 2a și, în varianta de realizare 3a, administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de Compus A are ca rezultat o creștere a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a Compusului A și o creștere a expunerii (AUC) a Compusului A, în comparație cu C_{max} a Compusului A și AUC pentru Compusul A atunci când este administrat oral în condiții de repaus alimentar.

„Varianta de realizare 4a” este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 3a și, în varianta de realizare 4a, raportul dintre C_{max} după administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de compus A în condiții de hrănire și C_{max} după administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de compus A în condiții de repaus alimentar este mai mare decât 1,3.

„Varianta de realizare 5a” este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variante de realizare 3a și, în varianta de realizare 5a, raportul dintre AUC după administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de Compus A în condiții de hrănire și AUC după administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic. cantitatea de compus A în condiții de repaus alimentar este mai mare decât 1,3.

„Varianta de realizare 6a” este un compus pentru utilizare care are caracteristicile oricăreia dintre variantele de realizare 1a-5a și, în varianta de realizare 6a, cantitatea eficientă terapeutic de Compus A este de la aproximativ 0,05 mg/kg până la aproximativ 2,0 mg/kg.

„Varianta de realizare 7a” este un compus pentru utilizare într-o metodă de amplificare a biodisponibilității și expunerii Compusului A la un om care primește o administrare orală a unei cantități eficiente terapeutic de Compus A pentru tratamentul unei tulburări convulsive, în care metoda cuprinde administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de compus A la om, în condiții de hrănire.

„Varianta de realizare 8a” este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variante de realizare 7a și, în varianta de realizare 8a, administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de Compus A are ca rezultat o creștere a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a compusului A și o creștere a expunerii (AUC) pentru compusul A, în comparație cu C_{max} a Compusului A și AUC pentru Compusul A atunci când este administrat oral în condiții de repaus alimentar.

„Varianta de realizare 9a” este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variantei de realizare 8a și, în varianta de realizare 9a, raportul dintre C_{max} după administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de compus A în condiții de hrănire și C_{max} după administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de compus A în condiții de repaus alimentar este mai mare decât 1,3.

„Varianta de realizare 10a” este un compus pentru utilizare care are caracteristicile variante de realizare 8a și, în varianta de realizare 10a, raportul dintre AUC după administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic de Compus A în condiții de hrănire și AUC după administrarea orală a unei cantități eficiente terapeutic. cantitatea de compus A în condiții de repaus alimentar este mai mare decât 1,3.

„Varianta de realizare 11a” este un compus pentru utilizare care are caracteristicile oricăreia dintre variantele de realizare 7a-10a și, în varianta de realizare 11a, cantitatea eficientă terapeutic de Compus A este de la aproximativ 0,05 mg/kg până la aproximativ 2,0 mg/kg.

5. EXAMPLE

Următoarele studii au fost efectuate pentru a determina efectul alimentelor, dacă este cazul, asupra biodisponibilității și expunerii Compusului A, atunci când Compusul A este administrat oral. Au fost efectuate studii suplimentare pentru a accesa efectul Compusului A prezentat, dacă este cazul, asupra excitabilității corticale, folosind stimulare magnetică transcraniană (TMS).

5.1. Exemplul 1. Studiu asupra primatelor non-umane

Următorul studiu a fost efectuat pentru a determina efectul alimentelor atunci când Compusul A este administrat oral la o primată non-umană.

5.1.1. Animale de studiu

În acest studiu au fost folosite trei ($n = 3$) maimuțe *Cynomolgus* de origine vietnameză. La momentul administrării inițiale a dozei, maimuțele cântăreau între 4,7 și 5,1 kg și aveau aproximativ 4,5 ani.

O alimentație certificată pentru primat (Teklad® Certified Diet 2050C) a fost furnizată în timpul studiului. Pentru Grupul 1, trei maimuțe au fost ținute peste noapte în repaus alimentar, cu alimente returnate la 4 ore după doză. Pentru Grupul 2, aceleași trei maimuțe au fost ținute peste noapte în repaus alimentar și li s-a oferit mâncare cu aproximativ 1 oră înainte de administrare, și mâncarea a fost returnată la 4 ore după administrare. Următorul tabel 1 prezintă consumul de alimente pentru Grupul 2:

Tabelul 1: Consumul de alimente în Grupul 2

Grupul 2	Animal #1	Animal #2	Animal #3
Timp de oferire a alimentelor ¹	8:19	8:19	8:19
Biscuiți oferți	7	7	7
Biscuiți rămași?	7	7	4
Banană rămasă? (Da/Nu)	Nu	Nu	Nu
Pâine rămasă? (Da/Nu)	Parțial	Nu	Nu
Timp de consum de alimente înregistrat	9,07	9,07	9,07
Time de dozare	9,34	9,37	9,39
¹ Toate animalele au fost supuse repausului alimentar în seara de înainte de administrare. Cu aproximativ 1 oră înainte de dozare, animalelor li s-a oferit ½ de banană, felie de pâine și ½ din rația zilnică de biscuiți. Consumul de alimente a fost înregistrat. Alimentele au fost returnate după 4 ore după colectarea dozei.			

5.1.2. Unități de dozare orală

Unitățile de dozare orală au constat din aproximativ 3 mg/kg de compus A într-o capsulă. Capsulele au fost umplute în dimineața administrării dozei și ținute la temperatura camerei până la dozare. Capsulele rămase au fost plasate în depozit la -20 °C.

5.1.3. Administrarea de unități de dozare orală

Capsulele au fost plasate cât mai în fundul gurii animalului cu ajutorul unui pistol cu pastile sau al unui tub pentru gavaj modificat. Aproximativ 10 ml de apă au fost administrați prin seringă pentru a asigura livrarea completă a dozei dorite. Fiecare animal a primit 1 capsulă pentru fiecare doză. Aceleași animale au primit dozare de două ori, cu o perioadă de eliminare de 96 de ore între doze. A se vedea Tabelul 2 de mai jos pentru detalii.

Grupul 1: Toate animalele au fost cântărite în după-amiaza de înainte de administrarea dozei. Animalul #2 s-a luptat la dozare. După mai multe încercări, animalului i s-a dat o scurtă pauză și, în cele din urmă, a primit dozarea cu succes.

Grupul 2: Toate animalele au fost cântărite în dimineața administrării dozei. Toate animalele au primit dozarea fără incidente.

Tabelul 2: Unități de dozare orală

Grupul #	Animal #	Greutatea animalului (kg)	Doză Administrată (mg)	Unitate de dozare (mg/kg)
1	1	4,695	14,30	3,05
1	2	5,116	15,40	3,01
1	3	5,217	16,40	3,14
2	1	4,698	14,30	3,04
2	2	5,057	15,40	3,05
2	3	5,133	15,30	2,98

5.1.4. Colectarea sângelui

A fost colectat sânge integral (~2,0 ml) din vene cefalice sau safene folosind o seringă și un ac, și a fost transferat în tuburi vacutainer care conțin K₂EDTA și au fost ținute pe gheață umedă până când au fost prelucrate pentru plasmă. Au fost colectate probe de sânge în momentul administrării (0,0 ore, momentul zero) și la 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 și 48 de ore după doză.

5.1.5. Prelucrarea probelor de sânge

Probele de sânge integral au fost plasate într-un tub K₂EDTA și au fost centrifugate la 3200 RPM timp de 10 minute la aproximativ 5 °C. Probele de plasmă au fost împărțite în 2 alicote și fiecare alicotă a fost transferată direct în tuburi individuale etichetate corespunzător, care conțineau numărul de studiu, momentul de colectare, numărul de identificare a animalului și descrierea probei. O alicotă a fost depozitată la -20 ± 5 °C până la expediere pentru analiză. Cealaltă alicotă a fost reținută la -20 ± 5 °C. Globulele roșii au fost eliminate.

Toate probele au fost prelucrate conform protocolului standard pentru analiză bioanalitică.

5.1.6. Rezultate

Tabelul 3: Concentrațiile de compus A în plasma de maimuțe Cynomolgus masculi aflate în stare de hrănire după administrarea orală a unei doze unitare de 3 mg/kg de compus A

Grup	Animal #	Timp (h)	Concentrație (ng/mL)
1	1	0	0
		0,5	0
		1	0
		2	6,00
		4	12,6
		8	38,4
		12	38,3
		24	22,5
		48	3,13
	2	0	0
		0,5	0
		1	15,6
		2	23,5
		4	19,2
		8	63,1
		12	75,1
		24	53,2
		48	12,5
	3	0	0
		0,5	0
		1	5,07
		2	16,4
		4	18,1
		8	48,1
		12	53,7
		24	51,8
		48	11,2

Tabelul 4: Concentrațiile de compus A în plasma de maimuțe Cynomolgus maculi aflate în starea de hrănire după administrarea capsulei cu 3 mg/kg

Grup	Animal #	Timp (h)	Concentrație (ng/mL)
1	1	0	0

Grup	Animal #	Timp (h)	Concentrație (ng/mL)
		0,5	0
		1	1,48
		2	11,8
		4	34,8
		8	50,4
		12	48,8
		24	24,2
		48	4,26
	2	0	0
		0,5	1,05
		1	1,05
		2	0
		4	19,9
		8	52,2
		12	67,5
		24	61,9
		48	16,9
	3	0	0
		0,5	0
		1	1,21
		2	11,4
		4	78,2
		8	63,7
		12	42,2
		24	48,8
		48	13,5

Tabelul 5: Expunere pe scurt a parametrilor farmacocinetici pentru compusul A din plasma maimuțelor Cynomolgus masculi aflate în starea de hrănire față de cei ai maimuțelor Cynomolgus masculi hrănite după administrarea capsulei la 3 mg/kg

Grup	Timp	Medie	SD	Nu
	(h)	(ng/mL)	(ng/mL)	
1	0	0	0	3
	0,5	0	0	3
	1	6,89	7,96	3
	2	15,3	8,8	3
	4	16,6	3,54	3
	8	49,9	12,4	3
	12	55,7	18,5	3
	24	42,5	17,3	3
	48	8,94	5,08	3
2	0	0	0	3
	0,5	0,35	0,61	3

Grup	Timp	Medie	SD	Nu
	(h)	(ng/mL)	(ng/mL)	
	1	1,25	0,22	3
	2	7,73	6,7	3
	4	44,3	30,3	3
	8	55,4	7,22	3
	12	52,8	13,1	3
	24	45	19,1	3
	48	11,6	6,54	3

Tabelul 6: Expunere pe scurt a parametrilor farmacocinetici pentru compusul A din plasma maimuțelor Cynomolgus masculi aflate în starea de hrănire față de cei ai maimuțelor Cynomolgus masculi hrănite după administrarea capsulei la 3 mg/kg

Grup	Subiect	$t_{1/2Z}$	T_{max}	C_{max}	AUC_{ultim}	AUC_{infobs}
		(h)	(h)	(ng/mL)	(h X ng/mL)	(h X ng/mL)
1	1	9,7	8	38,4	869	913
	2	-	12	75,1	1940	-
	3	-	12	53,7	1650	-
	Medie	9,7	10,7	55,7	1490	913
	SD	-	2,3	18,4	556	-
2	1	10,1	8	50,4	1120	1180
	2	-	12	67,5	2010	-
	3	-	4	78,2	1790	-
	Medie	10,1	8	65,4	1640	1180
	SD	-	4	14	466	-

5.1.7. Discuție

Nici un efect semnificativ al alimentelor asupra C_{max} sau AUC-ul Compusului A nu a fost observat în acest studiu atunci când Compusul A a fost administrat oral la o primată non-umană. FIG. 1 arată sub formă grafică datele din Tabelul 5.

5.2. Exemplul 2. Studiu la om

Pentru a evalua efectele alimentelor asupra biodisponibilității și expunerii compusului A, a fost efectuat un studiu deschis, randomizat, cu două perioade, încrucișat cu hrănire / repaus alimentar, cu nouă adulți sănătoși, nefumători, folosind bărbați și femei (doar fără potențial fertil) subiecți umani, cu vârsta ≥ 18 până la ≤ 55 ani.

Studiul a constat din două Perioade de Tratament, Perioada 1 și Perioada 2. Fiecare Perioada de Tratament a constat din 7 zile, dozarea Compusului A având loc în Ziua 1. Cele două perioade de tratament au fost separate printr-o perioadă de eliminare de 10 zile. Subiecții au fost randomizați în două grupuri. În timpul perioadei 1 de tratament, un grup a primit o doză orală de Compus A în timp ce a fost hrănit, iar celălalt grup a primit o doză orală de Compus A când a fost hrănit. Grupul care a fost în repaus alimentar în perioada 1 de tratament a fost hrănit în perioada 2 de tratament, și invers.

În ziua 1 a fiecărei perioade de tratament, fiecare subiect a primit oral 20 mg de Compus A (4 capsule cu 5 mg de Compus A în fiecare capsulă).

În timpul perioadei de hrănire, după un repaus alimentar peste noapte, de cel puțin 10 ore, a fost oferit un mic dejun standard, bogat în grăsimi și calorii, conform recomandărilor FDA; micul dejun a fost dat cu 30 de minute înainte de ora de dozare programată și a fost finalizat cu 10 minute înainte de dozare. Un mic dejun reprezentativ a inclus 2 felii de pâine prăjită cu unt, 2 ouă prăjite, 2 fâșii de slănină, 4 oz. de cartofi hash maronii și 8 oz. de lapte integral. Subiecții nu au mâncat timp de cel puțin 4 ore după administrare.

În perioada de repaus alimentar, dozarea a avut loc după un repaus alimentar nocturn de cel puțin 10 ore. Nicio masă nu a fost permisă timp de 4 ore după administrare, fie în perioada de hrănire, fie în perioada de repaus alimentar. Apă a fost lăsată după dorință, cu excepția unei ore înainte și după dozare.

De la toți subiecții, probe de sânge pentru determinarea concentrației plasmatice de compus A au fost colectate la dozare (0,0 ore (momentul zero)) și la 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0, 24,0, 32,0, 48,0 și 144,0 ore după doză.

5.2.1. Rezultate

Concentrațiile plasmatice (ng/mL) de Compus A la subiecții care au primit doză orală de Compus A în condiții de hrănire sunt prezentate mai jos în Tabelul 7.

Concentrațiile plasmatice (ng/mL) de Compus A la subiecții care au primit doză orală de Compus A în condiții de repaus alimentar sunt prezentate mai jos în Tabelul 8.

Concentrațiile plasmatice medii (ng/mL) de Compus A la subiecții care au primit doză orală de Compus A în condiții de hrănire față de concentrațiile plasmatice medii (ng/mL) de Compus A la subiecții care au primit doză orală de Compus A în condiții de repaus alimentar sunt ilustrate în FIG. 2.

Parametri farmacocinetici ai subiecților care primesc pe cale orală 20 mg de compus A în condiții de hrănire sunt prezentați mai jos în Tabelul 9.

Parametri farmacocinetici ai subiecților care primesc pe cale orală 20 mg de compus A în condiții de repaus alimentar sunt prezentați mai jos în Tabelul 10.

Tabelul 7: Concentrația sanguină a subiecților care au primit pe cale orală 20 mg de compus A în condiții de hrănire

			Timp nominal (h)													
			0,00	0,50	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	6,0	8,0	12,0	24,0	32,0	48,0	144,0
Subiectul nr.	Perioadă de tratament	Stare	Concentrație de Compus A (ng/mL)													
1	1	La hrănire	0,00	0,00	1,07	6,07	23,8	57,5	60,0	31,0	22,3	14,7	11,9	11,6	8,76	5,06
2	2	La hrănire	1,28	1,16	4,66	11,7	23,7	70,6	77,5	63,6	41,9	24,5	12,5	10,6	7,89	3,68
3	2	La hrănire	1,71	1,56	4,59	18,7	37,2	66,1	59,7	46,3	25,6	15,6	13,5	11,3	9,54	6,15
4	2	La hrănire	2,92	2,56	2,74	4,34	5,63	12,1	39,2	38,1	52,0	35,6	15,8	12,6	12,3	8,82
5	1	La hrănire	0,00	0,00	7,27	22,3	24,6	58,5	52,7	44,6	33,1	24,6	14,5	10,9	8,44	3,99
6	2	La hrănire	2,05	4,06	30,6	58,3	57,7	104	81,0	56,7	36,5	23,0	17,4	15,6	13,6	7,91
7	1	La hrănire	0,00	0,00	0,00	0,00	3,94	46,1	39,2	33,3	22,1	17,7	10,5	8,60	6,77	5,33
8	2	La hrănire	1,43	1,30	1,62	1,91	2,90	7,50	14,7	16,4	39,2	24,0	11,4	10,0	8,03	5,56
9	1	La hrănire	0,00	0,00	5,89	33,3	60,6	90,3	66,7	46,4	35,3	28,0	16,9	14,6	12,5	6,89
Număr de subiecți			9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Medie			1,04	1,18	6,49	17,4	26,7	57,0	54,5	41,8	34,2	23,1	13,8	11,8	9,76	5,93
Abatere standard			1,09	1,41	9,34	18,8	21,7	32,0	20,9	14,1	9,82	6,53	2,48	2,21	2,42	1,71
Eroare standard			0,36	0,47	3,11	6,26	7,24	10,7	6,97	4,71	3,27	2,18	0,83	0,74	0,81	0,57
Minimum			0,00	0,00	0,00	0,00	2,90	7,50	14,7	16,4	22,1	14,7	10,5	8,60	6,77	3,68
Median			1,28	1,16	4,59	11,7	23,8	58,5	59,7	44,6	35,3	24,0	13,5	11,3	8,76	5,56
Maximum			2,92	4,06	30,6	58,3	60,6	104	81,0	63,6	52,0	35,6	17,4	15,6	13,6	8,82

			Timp nominal (h)													
			0,00	0,50	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	6,0	8,0	12,0	24,0	32,0	48,0	144,0
Subiectul nr.	Perioadă de tratament	Stare	Concentrație de Compus A (ng/mL)													
Medie geometrică							17,0	44,0	49,5	39,3	33,0	22,3	13,6	11,6	9,50	5,72
Medie geometrică CV%							166	113	56,1	41,7	29,9	29,1	18,1	18,6	24,6	29,7

Tabelul 8: Concentrația sanguină a subiecților care au primit pe cale orală 20 mg de compus A în condiții de repaus alimentar

			Timp nominal (h)													
			0,00	0,50	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	6,0	8,00	12,0	24,0	32,0	48,0	144
Subiect Nr.	Perioadă de tratament	Stare	Concentrație de Compus A (ng/mL)													
1	2	Repaus alimentar	2,05	4,02	10,1	14,5	13,8	9,72	8,27	6,15	5,75	7,65	11,7	9,37	8,66	4,24
2	1	Repaus alimentar	0,00	0,00	10,7	12,7	11,7	8,61	8,03	5,08	6,08	9,05	8,87	10,8	6,42	1,95
3	1	Repaus alimentar	0,00	0,00	4,66	9,21	10,9	10,6	6,93	3,75	3,62	4,28	4,28	5,67	4,74	2,64
4	1	Repaus alimentar	0,00	0,00	33,3	37,1	29,8	21,4	15,6	10,2	8,32	8,62	9,53	7,60	7,14	4,21
5	2	Repaus alimentar	1,82	2,47	17,4	11,6	13,9	11,1	10,5	8,59	8,97	8,78	9,83	8,81	8,19	3,09
6	1	Repaus alimentar	0,00	0,00	12,3	15,7	19,8	22,4	17,6	9,46	7,26	6,25	11,2	9,30	8,80	3,16
7	2	Repaus alimentar	4,45	4,48	10,3	15,6	16,2	16,0	15,4	9,35	8,65	10,1	12,3	12,0	10,1	-
8	1	Repaus alimentar	0,00	0,00	8,24	9,62	10,2	8,21	7,10	4,16	3,71	2,71	6,09	5,09	4,42	2,06
9	2	Repaus alimentar	2,44	2,96	7,62	11,9	21,1	15,8	18,0	12,7	9,97	13,2	13,0	11,3	12,1	5,91
Număr de subiecți			9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8
Medie			1,20	1,55	12,7	15,3	16,4	13,8	11,9	7,72	6,93	7,85	9,64	8,88	7,84	3,41
Abatere standard			1,60	1,92	8,47	8,50	6,30	5,40	4,66	3,07	2,29	3,13	2,89	2,40	2,47	1,33
Eroare standard			0,532	0,640	2,82	2,83	2,10	1,80	1,55	1,02	0,762	1,04	0,965	0,799	0,823	0,468

			Timp nominal (h)													
			0,00	0,50	1,00	1,50	2,00	3,00	4,00	6,00	8,00	12,00	24,00	32,00	48,00	144
Subiect Nr.	Perioadă de tratament	Stare	Concentrație de Compus A (ng/mL)													
Minimum			0,00	0,00	4,66	9,21	10,2	8,21	6,93	3,75	3,62	2,71	4,28	5,09	4,42	1,95
Median			0,00	0,00	10,3	12,7	13,9	11,1	10,5	8,59	7,26	8,62	9,83	9,30	8,19	3,13
Maximum			4,45	4,48	33,3	37,1	29,8	22,4	18,0	12,7	9,97	13,2	13,0	12,0	12,1	5,91
Medie geometrică					11,0	14,0	15,5	12,9	11,1	7,14	6,54	7,18	9,16	8,56	7,48	3,20
Medie geometrică CV%					59,4	43,1	36,3	39,4	41,7	45,2	38,7	51,1	37,7	30,6	34,3	39,4

Tabelul 9: Parametri farmacocinetici ai subiecților care primesc pe cale orală 20 mg de compus A în condiții de hrănire

Subiect #	Perioadă de tratament	Stare	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h × ng/mL)	AUC _{inf} (h × ng/mL)	%AUC _{ext} (%)	t _{1/2λz} (h)
La hrănire	1	La hrănire	4,00	60,0	1410	2130	33,9	98,7
	2	La hrănire	4,00	77,5	1530	1950	21,2	77,7
	2	La hrănire	3,00	66,1	1590	2790	43,0	135
	2	La hrănire	8,00	52,0	2020	4710	57,1	211
	1	La hrănire	3,00	58,5	1500	1960	23,7	80,9
	2	La hrănire	3,00	104	2230	3560	37,5	117
	1	La hrănire	3,00	46,1	1230	2690	54,3	190
	2	La hrănire	8,00	39,2	1330	2500	46,9	146
	1	La hrănire	3,00	90,3	2050	3110	33,9	106
Medie			4,33	66,0	1650	2820	39,1	129
Eroare standard			0,707	7,04	119	296	4,16	15,5
Minimum			3,00	39,2	1230	1950	21,2	77,7
Median			3,00	60,0	1530	2690	37,5	117
Maximum			8,00	104	2230	4710	57,1	211
Medie geometrică			3,98	63,1	1620	2710	37,2	122

5 Tabelul 10: Parametri farmacocinetici ai subiecților care primesc pe cale orală 20 mg de compus A în condiții de repaus alimentar

Subiect #	Perioadă de tratament	Stare	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{ultim} (ng h/mL)	AUC _{inf} (ng h/mL)	%AUC _{ext} (%)	t _{1/2λz} (h)
1	2	Repaus alimentar	1,50	14,5	1060	1640	35,8	96,2
2	1	Repaus alimentar	1,50	12,7	816	960	15,0	51,1

Subiect #	Perioadă de tratament	Stare	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{ultim} (ng h/mL)	AUC _{inf} (ng h/mL)	%AUC _{ext} (%)	t _{1/2λz} (h)
3	1	Repaus alimentar	2,00	10,9	593	995	40,4	105
4	1	Repaus alimentar	1,50	37,1	1010	1800	43,7	129
5	2	Repaus alimentar	1,00	17,4	979	1300	24,7	72,1
6	1	Repaus alimentar	3,00	22,4	1040	1350	22,9	67,7
7	2	Repaus alimentar	2,00	16,2	541	1720	68,5	80,8
8	1	Repaus alimentar	2,00	10,2	547	803	31,9	86,3
9	2	Repaus alimentar	2,00	21,1	1460	2410	39,5	111
Medie			1,83	18,1	894	1440	35,8	89,0
Eroare standard			0,10	2,76	101	169	5,14	8,09
Minimum			1,00	10,2	541	803	15,0	51,1
Median			2,00	16,2	979	1350	35,8	86,3
Maximum			3,00	37,1	1460	2410	68,5	129
Medie geometrică			1,76	16,7	848	1370	33,0	85,9

După cum au demonstrat rezultatele farmacocinetice ale acestui studiu, biodisponibilitatea și expunerea Compusului A au fost semnificativ amplificate atunci când a fost administrat oral în condiții de hrănire, în comparație cu biodisponibilitatea și expunerea Compusului A atunci când a fost administrat oral în condiții de repaus alimentar. Aceste rezultate au fost neașteptate având în vedere rezultatele studiului asupra primatelor non-umane, așa cum a fost prezentat mai sus în Exemplul 1, unde nu a fost observat niciun efect alimentar.

5.3. Exemplul 3. Studiu SAD și MAD la om

A fost efectuat un prim studiu la om pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica (PK) dozelor unice și crescătoare multiple (SAD și MAD) de compus A oral.

5.3.1. Metode

În faza SAD, 32 de voluntari sănătoși au fost randomizați (3: 1) pentru Compus A (5, 15, 20, 25 sau 30 mg) sau pentru placebo. Studiul a prezentat un design adaptiv. O cohortă cu efect alimentar încrucișat (N=10) a fost, de asemenea, completată pentru doze unice de 20 mg. Un subset de 8 subiecți de sex masculin au fost, de asemenea, evaluați cu Stimulare Magnetică Transcraniană (TMS) pentru efectele asupra excitabilității corticale (vezi Exemplele 4 și 5).

Doze repetate de Compus A (15 mg QD) au fost evaluate în stare de repaus alimentar și de hrănire timp de 7 și, respectiv, 10 zile. Doze repetate de Compus A (25 mg QD) au fost, de asemenea, evaluate în stare de hrănire timp de 10 zile.

Compusul A a fost formulat sub formă de capsulă cu eliberare imediată. Au fost colectate în serie probe de PK de plasmă de la toate cohortele. Evaluările de siguranță pe tot parcursul studiului au inclus monitorizarea evenimentelor adverse (AE), teste clinice de laborator, semne vitale, ECG, examinări fizice și Scala de evaluare a severității Columbia-Suicide.

5.3.2. Farmacocinetică

Compusul A a afișat un profil PK adecvat pentru dozarea o dată pe zi cu un raport scăzut între maxim și minim. Compusul A a avut o expunere mai mică decât proporțională cu doza în starea de repaus alimentar, absorbția fiind amplificată de alimente (~1,8 ori pentru AUC_{inf}). Cu doze multiple în stare de hrănire, expunerea a crescut proporțional cu doza. Starea de echilibru aparentă a fost atinsă în ziua 6-9, pe baza CI de 90% pentru raportul de expunere în zile succesive în intervalul 0,8 - 1,25.

Tabelul 11: Parametri farmacocinetici în plasmă (media ± SD) pentru cohorta SAD

Parametru	Compus A la 5 mg ^a (N=3)	Compus A la 15 mg ^a (N=3)	Compus A la 20 mg ^a (N=6)	Compus A la 25 mg ^b (N=6)	Compus A la 30 mg ^a (N=6)
T _{max} (h)	3,17 ± 2,47	4,50 ± 2,60	3,69 ± 2,05	4,51 ± 1,22	3,17 ± 1,48
C _{max} (ng/mL)	7,13 ± 6,12	27,3 ± 11,1	31,5 ± 21,1	45,8 ± 14,3	35,5 ± 33,5
T _{1/2} (h)	49,2 ± 31,1	41,9 ± 31,1	48,9 ± 14,7	97,2 ± 18,0	63,4 ± 28,2
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/mL)	74,6 ± 50,5	328 ± 141	376 ± 220	482 ± 130	369 ± 219
AUC _{0-t} (ng*h/mL) ^c	91,3 ± 54,2	397 ± 166	709 ± 337	1470 ± 270	837 ± 280

^a Repaus alimentar timp de 8 ore înainte de dozare și la 1 oră de la dozare.

^b Hrănire cu un mic dejun standard cu 30 de minute înainte de dozare, urmat de lipsa hranei timp de 4 ore.

^c t_{ultim} a fost de 32 de ore pentru cohortele cu 5 și 15 mg, 72 de h pentru cohortele cu 20 și 30 mg și 146 h pentru cohortele cu 25 mg.

Tabelul 12: Parametri farmacocinetici în plasmă (media ± SD) pentru cohorta MAD

Parametru	Compus A la 15 mg QD Fasted ^a (N=6)		Compus A la 15 mg Fed ^a (N=6)		Compus A la 25 mg QD Fed ^a (N=6)	
Ziua	Ziua 1	Ziua 7	Ziua 1	Ziua 10	Ziua 1	Ziua 10
T _{max} (h)	2,68 ± 1,15	2,69 ± 1,19	4,37 ± 1,85	3,69 ± 0,506	4,38 ± 1,86	4,99 ± 1,69
C _{max} (ng/mL)	10,5 ± 2,01	45,1 ± 11,4	35,9 ± 11,9	60,8 ± 11,2	49,6 ± 15,7	96,7 ± 8,6
T _{1/2} (h)	--	167 ± 36,8	--	239 ± 179	--	218 ± 136
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/mL)	125 ± 32,9	757 ± 200	353 ± 105	1020 ± 246	592 ± 133	1720 ± 198
AUC _{0-t} (ng*h/mL)	--	4260 ± 992	--	4950 ± 1250	--	8010 ± 1520

^a În zilele 1 și 7, repaus alimentar timp de 8 ore înainte de dozare și 4 ore după dozare. În zilele 2-6, repaus alimentar timp de 8 ore înainte de dozare și 1 oră după dozare.

^b Hrănire cu un mic dejun standard cu 30 de minute înainte de administrare în fiecare zi de dozare, urmat de fără hrănire timp de 4 ore.

5.3.3. Siguranță

5 Dozele unice și multiple de compus A au fost bine tolerate de indivizi la niveluri C_{max} de până la 104 ng/mL și, respectiv, 107 ng/mL. Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare sau moderate, au fost rezolvate spontan și au fost în concordanță cu medicamentele antiepileptice din această clasă (de exemplu, amețeli, sedare). Nu au fost înregistrate SAE-uri, decese sau ECG sau constatări de laborator semnificative clinic.

10 Rezultatele sugerează că Compusul A este sigur și bine tolerat până la dozele examinate (doze unice de până la 30 mg și doze multiple de 25 mg QD).

Profilul PK (incluzând un timp de înjumătățire efectiv > 24 de ore) susține o schemă de dozare o dată pe zi, folosind o formulare cu eliberare imediată, cu atingerea stării de echilibru într-o săptămână fără a fi necesară titrarea.

15 5.4. Exemplul 4. Studiu pilot de stimulare magnetică transcraniană

20 Stimularea magnetică transcraniană (TMS), în combinație cu electromiografia (EMG) și electroencefalografia (EEG), permite măsurarea pragului motor în repaus și activ (RMT/AMT) și a potențialelor EEG evocate de TMS (TEP), care pot indica efectele medicamentului asupra excitabilității corticospinale și, respectiv, corticale. A fost demonstrat că mai multe medicamente antiepileptice (AED-uri) cresc semnificativ valorile RMT și modulează TEP, indicând o deplasare către inhibarea corticospinală/corticală.

Într-un studiu pilot, TMS a fost utilizat pentru a determina în mod neinvaziv dacă Compusul A (10, 15 și 20 mg) are un impact asupra excitabilității corticale. Studiul pilot TMS a fost conceput pentru a informa despre calculul dimensiunii probei pentru un studiu TMS încrucișat randomizat, dublu secretizat și controlat cu placebo (N=20) cu compusul A.

25 5.4.1 Metode

Opt subiecți de sex masculin sănătoși, dreptaci (cu vârste cuprinse între 21-35 de ani, 62,4 - 95,4 kg) dintr-un prim studiu de fază 1 la om au fost înscrși în acest studiu deschis pilot TMS. RMT, TEP-uri și EEG-uri au fost înregistrate înaintea Compusului A, la 2 și 4 ore după doză. Analiza spectrală a fost efectuată pe EEG-uri în repaus. Analizele la nivel de subiect unic au fost efectuate cu ajutorul mai multor teste t de probă independente pentru a determina efectele compusului A asupra amplitudinilor TEP. Comparațiile multiple au fost luate în considerare folosind analiza de permutare bazată pe cluster.

5.4.2. Rezultate

Compusul A, la 4 ore după 20 mg ($C_{plasma} = 50 \pm 10$ ng/mL), a suprimat amplitudinile TEP la latențe târzii (de exemplu, vârful la 180ms (P180) după TMS cu $1,92 \pm 0,03$ μ V, $p < 0,01$, $N=3$). Dozele de 10 mg ($N=2$) și 15 mg ($N=3$), cu niveluri plasmatice medii de 23,1 și 36,3 ng/mL de Compus A, la 4 ore, nu au prezentat o modulare TEP semnificativă și robustă. La 4 h după 20 mg, RMT a crescut cu $4,3 \pm 0,6\%$ față de valoarea inițială (Poster 3.282) și puterea teta a crescut în rEEG. Doza de 20 mg de Compus A a fost selectată pentru utilizare în studiul TMS, dublu secretizat, controlat cu placebo.

FIG. 3 arată că Compusul A a crescut pragurile motoare (dar nu SICI) evaluate cu TMS/EMG. Barele negre arată efect la 2 ore după administrarea medicamentului, barele gri reprezintă 4 ore după medicament (modificare față de valoarea inițială ca % debit maxim al stimulatorului, medie $\pm$ SEM). $N=2$ pentru 10 mg, $N=3$ pentru 15 mg și 20 mg. Compusul A la 10 mg nu a modificat AMT. $N=2$ pentru 10 mg, $N=3$ pentru 15 mg și 20 mg.

5.5. Exemplul 5. Studiul încrucișat de stimulare magnetică transcraniană

Un studiu încrucișat de stimulare magnetică transcraniană (TMS), randomizat, dublu secretizat, controlat cu placebo, a investigat siguranța, tolerabilitatea, farmacocinetica (PK) și farmacodinamia (PD) a dozelor unice de compus A la subiecți de sex masculin dreptaci sănătoși.

Obiectivele studiului au fost 1) de a evalua siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica dozelor unice de compus A la subiecți de sex masculin sănătoși și 2) de a caracteriza efectele compusului A asupra măsurătorilor de excitabilitate corticale evaluate cu electroencefalogramă TMS (EEG) și TMS-electromiograma (EMG) în comparație cu placebo.

Douăzeci de subiecți de sex masculin dreptaci sănătoși au fost înscrși și randomizați în mod secretizat pentru a primi o singură doză orală de 20 mg de compus A sau placebo (raport de randomizare 1: 1) în ziua 1, apoi au fost inversați pentru a primi o singură doză de alt tratament în ziua 7.

Subiecții au fost examinați în decurs de 27 de zile înainte de intrarea în studiu în ziua 1. Pentru perioada 1, subiecții au fost admiși în unitatea de studiu și au fost dozați în ziua 1 și externati în ziua 2. Pentru perioada 2, după o eliminare de 6 zile, aceiași subiecți au fost internați din nou în unitatea de studiu și au fost dozați în ziua 7 și externati în ziua 8. Toți subiecții s-au întors la unitatea clinică pentru o vizită în ambulatoriu în ziua 14 și au primit un apel telefonic de urmărire în ziua 37.

Subiecții au fost dozați în stare de hrănire, dar programarea dozării în raport cu mesele a fost modificată în timpul studiului, și a variat între o masă bogată în grăsimi sau o masă standard consumată, fie cu 2 h, fie cu 30 de minute înainte de dozare, și o masă bogată în grăsimi sau o masă standard consumată la 1 h sau 2,5 h după dozare.

Evaluările de siguranță au inclus evenimente adverse (AE-uri), evaluări clinice de laborator, semne vitale, ECG cu 12 derivații, examen fizic și Scala de evaluare a severității Columbia-Suicide. (C-SSRS).

Variabilele PK au inclus concentrația plasmatică maximă (C_{max}), timpul de concentrație plasmatică maximă (T_{max}), timpul de înjumătățire prin eliminare finală ($t_{1/2}$), constanta vitezei de eliminare (λ_z), aria de sub curbă, de la 0 până la 24 h (AUC_{0-24h}), aria de sub curbă de la momentul zero până la ultima concentrație cuantificabilă ($AUC_{0-ultim}$), aria de sub curbă de la momentul zero până la infinit (AUC_{0-inf}), procentul de AUC care se datorează extrapolării de la t-ultim până la infinit ($\%AUC_{extrap}$), eliminarea din corp totală aparentă după administrare orală (CL/F), CL/F normalizat în funcție de greutatea corporală, timpul mediu de rezidență de la momentul zero până la ultima concentrație cuantificabilă (MRT_{ultim}), timpul mediu de rezidență extrapolat la infinit (MRT_{inf}), volumul aparent de distribuție în timpul fazei finale (V_z/F) și V_z/F normalizat în funcție de greutatea corporală.

Evaluările PD au inclus electroencefalograma în starea de repaus (RS-EEG); măsurători TMS-EMG incluzând pragul motor de repaus (RMT), pragul motor activ (AMT) și inhibarea intracorticală cu interval scurt (SICI); și măsurători TMS-EEG.

5.5.1. Analiza farmacocinetică

Parametri PK pentru acest studiu au fost rezumați în două moduri. În primul rând, parametri PK au fost calculați, acolo unde a fost posibil, folosind probele PK colectate în fiecare perioadă de prelevare de 24 h, în mod separat, pentru Perioada 1 și Perioada 2. În al doilea rând, parametri PK au fost determinați folosind probe dincolo de perioada de eșantionare de 24 h (adică din Ziua 7/8 și/sau Ziua 14). Pentru subiecții care au primit Compusul A în prima perioadă, probele PK prelevate înainte de

tratamentul placebo au furnizat momente suplimentare de PK la >24 h. Pentru subiecții care au primit Compusul A în a doua perioadă, nu a existat un moment de timp PK >24 h până când să fie adăugată o probă PK din Ziua 14. Astfel, subiecții randomizați să primească Compusul A în a doua perioadă, care au fost înscrși înainte de implementarea probei suplimentare de PK în Ziua 14, nu au avut date PK dincolo de 24 h. Setul complet de date privind profilul PK a fost alcătuit din cei 16 subiecți pentru care au fost prelevate probe PK la >24 ore după doză. Pentru discutarea parametrilor PK de mai jos, a fost utilizat în general setul complet de date privind profilul PK, deoarece a permis o estimare mai precisă a parametrilor PK.

Inițial, subiecților au fost dozați cu o doză la 2 ore după o masă bogată în grăsimi, un prânz relativ bogat în grăsimi furnizat la 1 oră după dozare. După revizuirea secretizată a profilurilor PK la cei 8 subiecți inițiali, conținutul de grăsime al prânzului a fost redus în încercarea de a reduce timpul până la T_{max} , astfel încât C_{max} s-ar încadra în intervalul de timp al măsurătorilor TMS. În plus, momentul mesei în raport cu doza a fost modificat de la 2 ore înainte, la 30 de minute înainte de doză și, ulterior, conținutul de grăsimi din micul dejun a fost redus. Toate aceste modificări au fost făcute în încercarea de a furniza niveluri plasmatice mai mari în timpul perioadelor de evaluare a TMS. Ora și tipul de masă pentru fiecare subiect sunt specificate în Tabelul 13. În general, nu a existat o diferență clară în ceea ce privește C_{max} sau T_{max} în ciuda modificărilor privind compoziția mesei și programarea în raport cu doza. Ca atare, datele PK sunt prezentate fără clasificare în funcție de conținutul mesei sau de programarea relativă a mesei.

Tabelul 13. Tipul și programarea meselor în raport cu dozarea

Subiecți	Masă înainte de doză		Masă după doză	
	Tip	Timp	Tip	Timp
901, 908, 910, 907	Bogat în grăsimi ^a	2h înainte de doză	Bogat în grăsimi	1h după doză
912, 919, 914, 918	Bogat în grăsimi	2h înainte de doză	Standard	1h după doză
927, 925, 928, 924	Bogat în grăsimi	0,5h înainte de doză	Standard	2,5h după doză
930, 934, 933, 937, 938, 941, 940, 942	Standard	0,5h înainte de doză	Standard	2,5h după doză

^a Cu excepția subiectului 910, a luat micul dejun standard înainte de administrare

5.5.1.1. Concentrație plasmatică

Au fost înregistrate concentrațiile plasmatice ale compusului A în timp pentru profilul PK complet. La momentele TMS de 2 h, 4 h și 6 h, concentrațiile plasmatice medii $\pm$ SD au fost de 15,9 $\pm$ 21,4 ng/mL, 30,2 $\pm$ 21,1 ng/mL și, respectiv, 42,1 $\pm$ 19,1 ng/mL.

Nu a existat nicio diferență în C_{max} sau T_{max} medii între perioade (Tabelul 14). Timpul total până la concentrațiile plasmatice maxime a variat între 1,9 și 12 h, cu un timp median de 7,8 h, ceea ce indică faptul că evaluările TMS efectuate la 2, 4 și 6 h au avut loc înainte de T_{max} la majoritatea subiecților.

Subiecții care au primit placebo în perioada 2 au avut niveluri scăzute, dar măsurabile ale compusului A la începutul perioadei de tratament cu placebo, cu o C_{max} medie de 5,84 ng/mL (interval 3,34-9,61 ng/mL).

Tabelul 14. Parametri farmacocinetici în funcție de perioadă, de ansamblu, și pentru profilul PK complet

Parametru	Statistic	Compus A la 20 mg			
		Perioada 1 (N=10)	Perioada 2 (N=10)	În ansamblu (N=20)	Profil PK complet (N=16)
C_{max} (ng/mL)	Medie $\pm$ SD	60,2 $\pm$ 17,3	58,3 $\pm$ 9,94	59,2 $\pm$ 13,8	60,1 $\pm$ 14,9
	Interval	29,9 - 77,1	46,2 - 79,4	29,9 - 79,4	29,9 - 79,4
T_{max} (h)	Median	6,94	7,83	7,83	6,83
	Interval	1,92 - 12	1,92 - 8,15	1,92 - 12	1,92 - 12
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	Medie $\pm$ SD	693 $\pm$ 184	681 $\pm$ 142	687 $\pm$ 160	692 $\pm$ 151

Parametru	Statistic	Compus A la 20 mg			
		Perioada 1 (N=10)	Perioada 2 (N=10)	În ansamblu (N=20)	Profil PK complet (N=16)
	Interval	383 - 951	358 - 869	358 - 951	383 - 951
C _{ultim} (ng/mL)	Medie ± SD	16,4 ± 5,61	16,4 ± 3,87	16,4 ± 4,69	4,52 ± 1,82
	Interval	10,1 - 27,8	7,1 - 21,3	7,1 - 27,8	1,33 - 7,67
T _{ultim} (h)	Medie ± SD	23,8 ± 0,375	23,8 ± 0,213	23,8 ± 0,299	235 ± 81,5
	Interval	23,1 - 24,3	23,5 - 24,1	23,1 - 24,3	142 - 360
T _{1/2} (h)	Medie ± SD	11,4 ± 2,6	10,6 ± 2,9	11,1 ± 2,6	127 ± 84,6
	Interval	8,46 - 14,9	8,01 - 14,3	8,01 - 14,9	48,2 - 306

5.5.1.2. Alți parametri farmacocinetici pentru profilul PK complet

O expunere pe scurt a altor parametri PK este furnizat în Tabelul 15. AUC_{ultim} medie a fost de 2370 ng*h/mL, care a inclus probe PK din vizitele de urmărire, atunci când au fost disponibile. AUC_{inf} din același set de date a fost de 3155 ng*h/mL și aria mediană (interval) extrapolată a fost de 19,9 % (interval 10,6-40,5%). Acest nivel relativ ridicat de arie extrapolată la unii subiecți sugerează că parametri calculați din λz (cum ar fi timpul de înjumătățire, MRT_{inf}, eliminarea și volumul de distribuție) trebuie analizate cu prudență și pot avea variații inerente mai mari în calculul lor.

Volumul mediu normalizat de distribuție (Vz/F) de 16,3 L/kg a fost cu mult peste volumul total de sânge pentru greutatea corporală medie de 72,3 kg, ceea ce indică faptul că medicamentul se distribuie în afara plasmă în țesuturile înconjurătoare.

Eliminarea normalizată la greutatea corporală (CL/F) a fost de 97,5 ml/h/kg (echivalent cu aproximativ 1,6 ml/min/kg). Această valoare este eliminarea plasmatică, nu eliminarea din sânge; cu toate acestea, chiar și ajustând pentru hematocrit, acesta este cu mult sub fluxul sanguin hepatic total de 17 ml/min/kg (Carlisle și colab., Gut 1992, 33:92-97), ceea ce sugerează un o extracție scăzută a medicamentului.

Tabelul 15. Parametri farmacocinetici (Setul complet de date PK)

Parametru	Set complet al profilului de date PK pentru Compus A la 20 mg (N=16)	
	Medie ± SD	Interval
AUC _{ultim} (ng*h/mL)	2370 ± 680	1583 - 4400
AUC _{inf} (ng*h/mL)	3155 ± 1341	1923 - 7393
Vz/F normalizat (L/kg)	16,3 ± 9,06	6,4 - 33,8
t _{1/2} (h)	127 ± 84,6	48,2 - 306
MRT _{ultim} (h)	77,4 ± 23,7	48,2 - 122
MRT _{inf} (h)	102 ± 84,8	33 - 304
CL/F normalizat (mL/h/kg)	97,5 ± 25,7	40,3 - 136

5.5.1.3. Concluzii farmacocinetice

Compusul A a fost absorbit lent după o doză orală de 20 mg, cu concentrațiile plasmatice maxime mediane care au apărut la aproximativ 8 ore după administrare. La absorbție, acesta s-a distribuit din plasmă în țesuturile înconjurătoare și a fost eliminat lent din circulația sistemică în proporții mult sub fluxul sanguin hepatic, indicând extracția hepatică minimă (metabolism). A prezentat un timp mediu de înjumătățire de 127 h (interval 48,2-306 h) și un timp mediu de rezidență de 102 h (interval 33-304 h), ceea ce poate fi o subestimare, deoarece un număr de subiecți a avut valori %AUC_{extrap} peste 20% și până la 40%.

Eliminarea între perioade nu a fost suficient de lungă pentru a permite nivelurilor compusului A să scadă sub limita de cuantificare la subiecții care au primit placebo în perioada 2 (medie 3,1 ng/ml, interval 1,3-6,8 ng/ml).

5.5.2. Analiza farmacodinamică

Toți cei 20 de subiecți au fost supuși ședințelor TMS-EMG și TMS-EEG înainte de administrare în zilele 1 și 7 și la 2 și 4 h după administrare. Datorită unei faze de absorbție prelungite pentru Compusul A evidențiată prin analiza farmacocinetică, au fost adăugate măsurători suplimentare la 6 ore după administrarea medicamentului. Pentru momentul de 6 h, RMT a fost efectuat pentru 16 subiecți, iar AMT,

starea de repaus EEG, și TMS-EEG a fost efectuat pentru 8 subiecți. Subiectul 912 nu a fost supus niciuneia dintre evaluările PD la momentul de 2 h în perioada de tratament cu compusul A, din cauza efectelor secundare (vărsături). Procedurile TMS nu au putut fi finalizate pentru Subiectul 940 la 2 ore în perioada de tratament placebo, din cauza problemelor tehnice, astfel încât la 2 h acest subiect a fost supus doar procedurilor RMT și EEG în stare de repaus.

Modularea indusă de compusul A a markerilor PD a fost evaluată ca efect al timpului (comparații între 2, 4 și 6 h după doză față de înainte de doză) și al concentrației (folosind măsurarea după doză făcută în timpul expunerii celei mai mari la medicament față de cea inițială).

Au fost efectuate analize pentru toți subiecții (n=20) și pentru subiecții (n=16) care au prezentat niveluri plasmatice de medicament mai mari decât cea mai mare concentrație detectată ca efect de transfer în brațul cu placebo (Tabelul 16).

Tabelul 16. Concentrațiile plasmatice individuale ale compusului A obținute cu 5 minute înainte de măsurătorile TMS-EMG/EEG

Subiect	Concentrație plasmatică de Compus A					
	Perioadă de tratament cu Compus A			Perioadă de tratament cu placebo		
	2 h	4 h	6 h	2 h	4 h	6 h
901 ^a	0	6,08	-- ^b	0	0	-- ^b
908	64,2	76,5	-- ^b	6,05	7	-- ^b
910	47,2	38,7	-- ^b	0	0	-- ^b
907	1,55	8,92	-- ^b	4,96	4,35	-- ^b
912	34	48,4	49,7	0	0	0
919	0	16,5	71,2	5,27	4,48	5,56
914	55,2	50	48,5	6,28	5,51	5,75
918	10,6	24,5	47,0	0	0	0
927	47,1	38	39,1	3,81	3,6	3,42
925 ^a	0	4,91	37,6	0	0	0
928 ^a	0	2,54	4,43	0	0	0
924	3,1	29,8	51,9	5,74	5,36	5,61
930 ^a	1,95	4,06	6,23	3,94	3,66	3,44
934	25,7	60,7	57,6	0	0	0
933	0	22,3	53,2	0	0	0
937	2,74	32,7	54,9	7,44	6,83	6,67
938	10,7	52,1	52,2	0	0	0
941	0	8,77	25,1	8,04	8,15	8,22
940	2,52	41,9	79,4	0	0	0
942	8,01	35,7	32,8	3,11	2,77	2,87
Medie	15,88	30,15	42,08	5,46	5,17	5,28
SD	21,41	21,09	19,13	1,58	1,73	1,70

^a Subiecții care nu au atins concentrații mai mari decât efectul de transfer observat în brațul placebo (nivelul efectului de transfer a fost de 8,22 ng/mL, observat la subiectul 941 la 6 h după doză în perioada de tratament cu placebo). Subiecții 901, 925, 928 și 930 nu au fost incluși în analiza concentrației și timpului pentru TEP, oscilațiilor induse de TMS și EEG în stare de repaus (n=16). Subiectul 925 a atins o concentrație de 37,6 ng/mL la 6 h după doză, dar a avut doar RMT evaluat la acel moment de timp.

^b Subiecții au fost tratați înainte ca protocolul să fie modificat pentru a adăuga momentul de timp de 6 h.

5.5.2.1. Potențiale EEG evocate de TMS

Potențialele EEG evocate de TMS (TEP) au fost calculate prin medierea testelor EEG fără artefacte în diferite condiții experimentale (Tabelul 17).

Tabelul 17. Numărul de teste fără artefacte

	Numărul de teste EEG fără artefacte (Media $\pm$ SD)			
	Înainte de doză	La 2 h după doză	La 4 h după doză	La 6 h după doză
Placebo	128 $\pm$ 13	121 $\pm$ 10	125 $\pm$ 10	125 $\pm$ 13
Compus A	130 $\pm$ 11	124 $\pm$ 11	123 $\pm$ 11	131 $\pm$ 11

Au fost studiate următoarele componente TEP (P=pozitiv, N=negativ) conform literaturii de specialitate, valoarea în paranteză este timpul de interes (TOI): P25 (15-35 ms), N45 (35-70 ms), P70 (70-80 ms), N100 (80-145 ms) și P180 (145-230 ms). TOI-urile au fost alese pe baza TEP-urilor cu mare medie și au fost păstrate identice în timpul analizei măsurătorilor de înainte de doză și de după doză și în diferite condiții. Pentru a analiza modularea TEP-urilor indusă de medicamente, noi am selectat o regiune de interes (ROI) care a fost alcătuită din 27 de canale peste și în jurul situsului de stimulare (M1 stânga) și a situsului contralateral corespondent ('FC1', 'FC3', 'FC5', 'C1', 'C3', 'C5', 'CP1', 'CP3', 'CP5', 'P1', 'P3', 'P5', 'Cz', 'CPz', 'Pz', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'C2', 'C4', 'C6', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'P2', 'P4', 'P6').

Pentru a analiza semnificația modulațiilor de amplitudine TEP induse de compusul A, au fost aplicate comparații multiple de probe dependente de test t (după doză vs. înainte de doză) pentru fiecare TOI în toți electrozii din ROI indicat. Pentru a corecta comparațiile multiple (adică, electrozi, puncte de timp), noi am efectuat o analiză de permutare neparametrică bazată pe cluster, așa cum este implementată în FieldTrip.

Profilul spațiotemporal al potențialelor EEG evocate de TMS este în conformitate cu rapoartele anterioare din literatură (FIG. 4-A). Componentele timpurii (N15, P25) sunt localizate predominant la nivelul M1 stânga stimulat, urmate de o negativitate pronunțată asupra situsului contralateral corespunzător potențialului N45. În final, componentele N100 și P180 confirmă reproductibilitatea lor topografică optimă asupra regiunilor centrale stânga și, respectiv, centro-frontale (FIG. 4-B). Comparația între condițiile înainte de doză (placebo față de compus A) nu a arătat diferențe semnificative ($p>0,05$). Aceste rezultate se aplică pentru seturi de date $n=20$ și $n=16$. FIG. 4 arată că Compusul A a produs o modulare semnificativă a TEP-urilor timpurii (N45 și P180).

Analiza concentrației ($N=16$): Analiza de permutare bazată pe cluster a fost aplicată între condițiile după doză și înainte de doză pentru a testa efectul Compusului A la cea mai mare concentrație plasmatică disponibilă în timpul perioadelor de evaluare TMS. Deși placebo potrivit în timp nu a prezentat modificări semnificative, compusul A a scăzut amplitudinea componentelor TEP timpurii măsurate de la 15 până la 35 ms (amplitudinea de la vârf la vârf a complexului timpuriu N15-P25: 4,5 față de 6,0 μ V, $p<0,05$), la 45 ms (N45: -2,3 față de -3,0 μ V, $p<0,01$) și la 180 ms (P180: 2,2 față de 3,0 μ V, $p<0,01$) după impuls TMS (FIG. 4-D, FIG. 5). FIG. 6 arată că Compusul A modulează semnificativ TEP-urile și scade excitabilitatea corticală.

Analiza timpului (subiecți cu expunere la medicament în momentul măsurării): analiza permutării bazată pe cluster a fost aplicată între condițiile de după doză și înainte de doză pentru a testa efectele compusului A la 2 h ($n=15$), 4 h ($n=16$) și 6 h ($n=7$) după dozare la subiecții cu expunere adecvată la compusul A în primele 6 h. În comparație cu înainte de doză, primul complex N15-P25 a fost scăzut la 2 h ($p=0,008$) și 4 h ($p=0,02$). Mai mult, la 4 h după dozare, Compusul A a suprimat semnificativ N45 ($p=0,03$), N100 ($p=0,04$) și P180 ($p=0,004$) (FIG. 7).

Alte comparații nu au fost semnificative statistic ($p>0,05$) și placebo nu au indus modificări semnificative ($p>0,05$).

Analiza timpului (toți subiecții disponibili): analiza permutării bazată pe cluster a fost aplicată între condițiile după doză și înainte de doză pentru a testa efectele compusului A la 2 h ($n=19$), 4 h ($n=20$) și 6 h ($n=8$) după administrare la toți subiecții disponibili. În comparație cu înainte de doză, primul complex N15-P25 a fost scăzut la 2 h ($p=0,006$) și 4h ($p=0,01$). Mai mult, la 4h după dozare, Compusul A a suprimat semnificativ N45 ($p=0,03$) și P180 ($p=0,02$). Acest lucru arată că Compusul A modulează TEP-urile și scade excitabilitatea corticală.

Alte comparații nu au fost semnificative statistic ($p>0,05$) și placebo nu au indus modificări semnificative ($p>0,05$).

5.5.2.2. Oscilații induse de TMS

TMS cu un singur impuls aplicat peste cortexul motor stâng a condus la o serie de modificări ale puterii activității oscilatorii în curs. Înainte de administrarea medicamentului, la momentul inițial, TMS a indus o creștere timpurie a puterii teta/alfa urmată de o scădere a puterii beta (desincronizare) și un răspuns final târziu de putere beta crescută.

Efectele compusului activ asupra oscilațiilor induse de TMS au fost apoi analizate prin intermediul unei analize de permutare bazată pe cluster, urmând aceeași procedură ca cea adoptată în analiza TEP-urilor. Oscilațiile Teta (4-7 Hz), alfa (8-12 Hz) și beta (13-30 Hz) induse de TMS au fost comparate de la 30 ms (primul punct de frecvență de timp considerat fără artefacte) până la 800 ms între condițiile medicamentoase. Această metodă a fost preferată în locul unui set predeterminat de ferestre de timp, care are în vedere absența unui consens pentru ferestrele de timp de interes care să fie utilizate în analiza oscilației induse de TMS. De asemenea, abordarea actuală a statisticilor bazate pe cluster este adecvată pentru analizele exploratorii, deoarece minimizează elementele fals-pozitive implicate în testarea la mai multe momente de timp.

Analiza concentrației (N=16): Analiza de permutare bazată pe cluster a fost aplicată între condițiile după doză și înainte de doză pentru a testa efectul Compusului A la cea mai mare concentrație în plasmă prezentă în timpul evaluării TMS. Compusul A a suprimat oscilațiile timpurii induse de TMS teta ($p < 0,001$; efecte semnificative de la 30 până la 390 ms), oscilațiile induse de TMS alfa ($p = 0,02$; efecte semnificative de la 220 până la 400 ms) și puterea crescută de TMS beta ($p = 0,04$; efecte semnificative de la 220 până la 310 ms).

Alte comparații nu au fost semnificative statistic ($p > 0,05$) și placebo nu au indus modificări semnificative ($p > 0,05$).

Analiza timpului (subiecți cu expunere la medicament în momentul măsurării): analiza permutării bazată pe cluster a fost aplicată între condițiile după doză și înainte de doză pentru a testa efectele compusului A la 2 h ($n = 15$), 4 h ($n = 16$) și 6 h ($n = 7$) după dozare. În comparație cu înainte de doză, compusul A nu a modulat oscilațiile înregistrate la 2 h după doză, în timp ce la 4 h compusul A a suprimat oscilațiile timpurii teta induse de TMS ($p = 0,03$; efecte semnificative de la 30 până la 180 ms), oscilațiile induse de alfa TMS ($p = 0,03$; efecte semnificative de la 250 până la 390 ms) și creșterea desincronizării induse de beta TMS ($p = 0,04$; efecte semnificative de la 250 până la 330 ms). În final, la 6 h după doză, rezultatele au arătat o scădere semnificativă a oscilațiilor induse de teta ($p < 0,001$; efecte semnificative de la 30 până la 280 ms).

Alte comparații nu au fost semnificative statistic ($p > 0,05$) și placebo nu au indus modificări semnificative ($p > 0,05$).

Analiza timpului (toți subiecții disponibili): analiza permutării bazată pe cluster a fost aplicată între condițiile după doză și înainte de doză pentru a testa efectele compusului A la 2 h ($n = 19$), 4 h ($n = 20$) și 6 h ($n = 8$) după dozare. În comparație cu înainte de doză, Compusul A a arătat o tendință de a suprima oscilațiile teta induse de TMS la 2 ore după doză. La 4 ore, Compusul A a suprimat oscilațiile induse de TMS alfa ($p = 0,03$; efecte semnificative de la 250 la 400 ms). În cele din urmă, la 6 h după doză, rezultatele au arătat o scădere semnificativă a oscilațiilor induse de teta ($p = 0,03$; efecte semnificative de la 80 până la 300 ms) și o tendință de suprimare a benzii alfa (tendință $p = 0,07$; 270-390 ms).

Alte comparații nu au fost semnificative statistic ($p > 0,05$) și placebo nu au indus modificări semnificative ($p > 0,05$).

5.5.2.3. Starea de repaus EEG

Activitatea de frecvență la nivel de senzor delta (2-4 Hz), teta (4-7 Hz), alfa (8-12 Hz) și beta (13-30 Hz) a fost estimată utilizând o abordare Fast Fourier Transform (FFT). A fost estimată puterea tuturor frecvențelor între 2 și 30 Hz, folosind o rezoluție de frecvență de 0,5 Hz. Un test t de probe dependente neparametric, bazat pe o abordare de permutare (1500 de permutări) a fost utilizat pentru a testa diferențele dintre condițiile medicamentului pe toți senzorii EEG.

Analiza concentrației (N=16): în timpul expunerii mari a plasmei la compusul A activitatea oscilatoare în starea de repaus a fost modulată semnificativ, arătând o creștere a puterii la delta ($p < 0,001$), teta ($p = 0,01$) și beta ($p = 0,005$). Placebo a indus o creștere a puterii teta ($p = 0,001$) și toate celelalte comparații nu au arătat rezultate semnificative.

Au fost calculate diferențele dintre stările după doză și înainte de doză în cadrul fiecărei condiții medicamentoase și apoi au fost comparate statistic diferențele calculate (după doză minus înainte de doză) dintre Compusul A și placebo. În comparație cu placebo, Compusul A a indus o creștere globală a puterii pentru delta ($p < 0,001$), teta ($p = 0,02$) și beta ($p = 0,003$) (FIG. 8).

Analiza timpului (subiecți cu expunere la medicament în momentul măsurării): analiza permutării bazată pe cluster a fost aplicată între condițiile după doză și înainte de doză pentru a testa efectele compusului A la 2 h ($n = 15$), 4 h ($n = 16$) și 6 h ($n = 7$) după dozare.

În comparație cu starea înainte de doză, Compusul A a crescut semnificativ puterea oscilațiilor de joasă frecvență (2 h după doză față de înainte de doză: delta, $p=0,001$; teta, $p=0,01$; 4 h după doză față de înainte de doză: delta, $p<0,001$; teta, $p=0,01$) și a benzii beta (2 h după doză față de înainte de doză: $p=0,01$; 4 h după doză față de înainte de doză: $p<0,001$) (FIG. 9).

Placebo a determinat o creștere a benzii teta la 4 ore după administrarea medicamentului ($p=0,003$), în timp ce toate celelalte comparații nu au fost semnificative statistic ($p>0,05$).

Analiza timpului (toți subiecții disponibili): analiza permutării bazată pe cluster a fost aplicată între condițiile după doză și înainte de doză pentru a testa efectele compusului A la 2 h ($n=19$), 4 h ($n=20$) și 6 h ($n=8$) după dozare.

În comparație cu starea înainte de doză, Compusul A a crescut semnificativ puterea oscilațiilor de joasă frecvență (2 h după doză față de înainte de doză: delta, $p<0,001$; teta, $p=0,006$; 4 h după doză față de înainte de doză: delta, $p<0,001$; teta, două grupuri la $p=0,008$ și $p=0,03$) și a benzii beta (2 h după doză față de înainte de doză: $p=0,005$; 4 h după doză față de înainte de doză: $p<0,001$ 6 după doză față de înainte de doză: $p=0,009$).

Placebo a determinat o creștere a delta (2 h după doză față de înainte de doză: două grupuri $p=0,02$ și $p=0,04$; 4 h după doză față de înainte de doză: două grupuri $p=0,004$ și $p=0,01$; 6 h după doză față de înainte de doză: $p=0,05$) și puterea benzii teta (4 h după doză față de înainte de doză: $p<0,001$; 6 h după doză față de înainte de doză: $p=0,009$), banda alfa (6 h după doză față de înainte de doză: $p=0,04$) și bandă beta (6 h după doză față de înainte de doză: $p=0,04$), în timp ce toate celelalte comparații nu au fost semnificative statistic ($p>0,05$).

5.5.2.4. TMS-EMG

Valorile RMT și AMT sunt raportate ca procente din puterea maximă a stimulatorului (%MSO). Modularea indusă de medicament a parametrilor TMS-EMG a fost evaluată în cele 3 momente de timp (2, 4 și 6h) și pentru momentul de timp cu cea mai mare expunere la medicament.

5.5.2.4.1. Pragul motor de repaus

Valorile RMT individuale și medii la momentul inițial și modificarea la fiecare moment de timp pentru Compusul A și placebo pentru toți cei 20 de subiecți sunt prezentate în Tabelul 18. Patru subiecți (901, 925, 928 și 930) nu au avut expunere mare la medicament în timpul măsurătorilor TMS. În plus, RMT nu a putut fi înregistrat pentru subiectul 912 la 2 ore după administrarea compusului A.

Tabelul 18. Pragul motor de repaus (%MSO) înainte și după tratament

Subiect	Prag motor de repaus (%MSO)							
	Placebo				Compus A			
	Valoare înainte de doză	Modificare după doză față de momentul inițial			Valoare înainte de doză	Modificare după doză față de momentul inițial		
		2 h	4 h	6 h		2 h	4 h	6 h
901 ^a	47	0	0	-- ^b	47	0	1	-- ^b
908	49	-1	-1	-- ^b	51	3	7	-- ^b
910	44	-3	-3	-- ^b	41	1	1	-- ^b
907	62	1	3	-- ^b	62	0	0	-- ^b
912	63	0	0	0	61	-- ^c	6	8
919	65	0	0	1	66	0	0	4
914	39	0	0	0	38	2	3	4
918	52	2	3	2	52	3	5	6
927	78	1	1	1	77	3	10	10
925 ^a	49	-1	0	0	48	1	1	4
928 ^a	52	4	5	3	52	2	1	1
924	47	2	3	2	47	1	2	1
930 ^a	48	1	1	1	49	0	0	0
934	45	0	2	2	46	3	3	7
933	48	0	0	0	48	0	0	3

Subiect	Prag motor de repaus (%MSO)							
	Placebo				Compus A			
	Valoare înainte de doză	Modificare după doză față de momentul inițial			Valoare înainte de doză	Modificare după doză față de momentul inițial		
		2 h	4 h	6 h		2 h	4 h	6 h
937	66	0	0	2	63	0	2	7
938	57	0	0	1	55	0	3	3
941	79	0	0	0	77	6	6	6
940	39	0	-1	-1	39	2	4	8
942	54	1	1	2	54	1	7	7
Medie	54,2	0,4	0,7	0,9	53,7	1,5	3,1	4,9
SD	11,4	1,4	1,8	1,1	11,1	1,6	2,9	2,8
^a Subiecți care au avut niveluri plasmatice scăzute de compus A în timpul evaluărilor TMS, așa cum este arătat în tabelul 16. ^b Subiecții au fost tratați înainte de adăugarea unui moment de timp de 6 h. ^c RMT nu a putut fi înregistrat pentru Subiectul 912 în acest moment de timp.								

Nu au existat diferențe semnificative între valorile inițiale în niciunul dintre grupuri. Tratamentul cu compusul A a dus la o creștere semnificativă a RMT indicând o excitabilitate corticospinală redusă (FIG. 10 și 11). A existat o relație puternică între efectul PD și concentrațiile plasmatice medii ale Compusului A, cu un efect asupra RMT de >4% la 6 h după doză. FIG. 8 arată că RMT a crescut proporțional cu concentrația plasmatică de Compus A cu o creștere medie $\pm$ SEM de $4,9 \pm 0,7\%$ la 6 h. Această creștere semnificativă a RMT indică o excitabilitate corticospinală redusă și, prin urmare, reprezintă o relație puternică PK-PD.

5.5.2.4.2. Pragul motor activ

AMT a fost înregistrată în timp ce subiecții strângeau un manometru la 20% din forța maximă de contracție a fiecărui individ. Tabelul 19 prezintă valorile AMT individuale și medii la fiecare punct de timp pentru Compusul A și placebo. AMT nu a putut fi înregistrată pentru subiecții 912 și 940 la 2 ore după administrarea compusului A și, respectiv, placebo.

Nu au existat diferențe semnificative între valorile inițiale în niciunul dintre grupuri. AMT a crescut după tratamentul cu compusul A. Modificarea față de valoarea inițială a AMT pentru Compusul A a fost semnificativ diferită de placebo la 6 ore după doză ($p < 0,01$).

Tabelul 19. Pragul motor activ (%MSO) înainte și după dozare

Subiect	Prag motor activ (%MSO)							
	Placebo				Compus A			
	Valoare înainte de doză	Modificare după doză față de momentul inițial			Valoare înainte de doză	Modificare după doză față de momentul inițial		
		2 h	4 h	6 h		2 h	4 h	6 h
901 ^a	37	0	0	-- ^b	38	0	0	-- ^b
908	39	1	1	-- ^b	40	2	2	-- ^b
910	34	0	0	-- ^b	31	4	4	-- ^b
907	46	-1	-1	-- ^b	46	0	0	-- ^b
912	52	-4	-12	-12	45	-- ^c	0	0
919	50	0	0	0	50	0	0	0
914	30	1	1	1	29	3	3	6
918	42	1	1	0	41	1	1	1
927	55	0	0	0	57	2	3	0
925 ^a	37	0	0	0	37	1	0	0

Subiect	Prag motor activ (%MSO)							
	Placebo				Compus A			
	Valoare înainte de doză	Modificare după doză față de momentul inițial			Valoare înainte de doză	Modificare după doză față de momentul inițial		
		2 h	4 h	6 h		2 h	4 h	6 h
928 ^a	37	5	5	5	38	0	0	2
924	37	0	2	1	35	1	3	3
930 ^a	39	0	0	0	40	0	0	1
934	36	1	1	1	36	0	2	3
933	36	0	1	1	36	0	0	4
937	53	-1	-1	-1	51	0	0	1
938	43	0	0	0	41	0	2	3
941	55	0	0	0	56	1	1	2
940	33	-- ^c	-1	-1	35	2	2	3
942	42	0	0	0	41	1	3	3
Medie	41,7	0,2	-0,2	-0,3	41,2	0,9	1,3	2,0
SD	7,7	1,6	3,1	3,3	7,6	1,2	1,4	1,7
^a Subiecți care au avut niveluri plasmatice scăzute de compus A în timpul evaluărilor TMS, așa cum este arătat în tabelul 16. ^b Subiecții au fost tratați înainte de adăugarea unui moment de timp de 6 h. ^c AMT nu a putut fi înregistrat în acest moment de timp.								

5.5.2.4.3. Inhibarea intracorticală cu intervale scurte

Inhibarea intracorticală cu interval scurt (SICI) a fost măsurată utilizând 15 perechi de stimuli de condiționare test date într-o ordine aleatorie la un interval între stimuli (ISI) de 2 ms. Stimulul de condiționare a fost stabilit la 80% din AMT și stimulul supraprag la 120% RMT.

Calculul SICI a folosit scripturi personalizate pentru a măsura amplitudinile potențialelor motor evocate condiționate și necondiționate (MEP-uri) și pentru a exprima SICI ca raport dintre MEP-uri condiționate medii față de MEP-uri necondiționate medii.

Valorile SICI (MEP-uri condiționate medii / MEP-uri necondiționate medii) sunt raportate pentru fiecare individ, sesiune experimentală și doză de compus A (Tabelul 20). Media și SD sunt, de asemenea, raportate pentru fiecare condiție. Nu au existat constatări semnificative.

Tabelul 20. Valori SICI înainte și după dozare

Subiect	Inhibare intracorticală scurtă (MEP condiționat mediu / MEPnecondiționat mediu)					
	Placebo			Compus A		
	Înainte de doză	2 h	4 h	Înainte de doză	2 h	4 h
901 ^a	1,32	1,18	0,91	1,56	0,85	1,07
908	0,79	0,76	0,54	0,53	0,67	1,02
910	1,11	0,83	0,86	0,90	0,71	1,03
907	0,90	0,98	0,86	0,75	0,72	0,93
912	1,12	0,96	0,91	1,15	-- ^b	-- ^b
919	1,09	1,33	0,82	0,94	1,29	0,54
914	1,03	1,04	1,08	1,48	0,91	1,20
918	1,02	0,83	0,75	0,79	0,94	1,68
927	1,10	0,59	0,93	1,18	1,11	1,64
925 ^a	1,17	1,22	0,85	1,20	0,96	0,86

Subiect	Inhibare intracorticală scurtă (MEP condiționat mediu / MEPnecon condiționat mediu)					
	Placebo			Compus A		
	Înainte de doză	2 h	4 h	Înainte de doză	2 h	4 h
928 ^a	1,13	1,20	0,78	1,22	1,18	0,61
924	1,38	1,14	1,18	0,79	2,68	1,01
930 ^a	1,02	1,00	1,22	0,84	0,92	1,53
934	1,13	0,77	1,05	1,32	0,91	1,04
933	0,83	1,22	0,91	1,18	0,92	1,03
937	0,63	1,08	2,03	1,20	0,97	1,17
938	0,62	1,34	1,06	1,13	1,12	0,89
941	0,53	0,86	0,87	1,47	1,31	1,27
940	1,29	-- ^b	-- ^b	0,78	1,09	0,87
942	1,18	0,71	1,00	1,65	1,03	0,75
Medie	1,02	1,00	0,98	1,05	1,07	1,06
SD	0,23	0,22	0,30	0,29	0,43	0,31
^a Subiecți care au avut niveluri plasmatice scăzute de compus A în timpul evaluărilor TMS, așa cum este arătat în tabelul 16.						
^b Datele nu sunt disponibile la acest moment de timp.						

5.5.2.5. Concluzii farmacodinamice

Au fost efectuate evaluări farmacodinamice pentru a determina efectelor acute ale compusului A, agent de deschidere a canalului de potasiu, asupra excitabilității corticospinale și corticale, măsurate cu TMS-EMG și, respectiv, TMS-EEG.

5.5.3. Măsurarea TMS-EMG

Pragul motor (în repaus și sub contracție musculară activă) a fost legat de conductivitatea canalului ionic și, prin urmare, de excitabilitatea membranei neurale, deoarece a fost crescut de către câteva medicamente antiepileptice (AED-uri) care acționează asupra canalelor de sodiu (adică lamotrigină, carbamazepină; Ziemann și colab., J. Int. Fed. Clin. Neurophys. 2015, 126:1847-1868) și canale de potasiu (adică retigabină; Osseman și colab., Epilepsy Res. 2016, 126:78-82).

În plus, inhibarea intracorticală poate fi testată de SICI, o paradigmă de impuls pereche TMS bine stabilită. SICI poate evalua excitabilitatea sinaptică a interneuronilor din cortexul motor stimulat și a fost asociat cu neurotransmisia mediată de receptorul GABA-A.

Rezultatele au arătat că Compusul A a afectat semnificativ pragul motor indicând o excitabilitate corticospinală redusă. RMT a fost modulată în mod special într-o manieră dependentă de timp și concentrația plasmatică în comparație cu placebo. La 2, 4 și 6 h după doză, o singură doză de 20 mg de compus A a crescut RMT față de valoarea inițială, în comparație cu placebo potrivit în timp. Mai mult, creșterile RMT la fiecare moment de timp au fost corelate cu creșterea expunerii sistemice la compusul A.

AMT a fost modulată într-o măsură mai mică și a fost semnificativ diferită de placebo doar la 6 ore după doză. Natura discrepanței dintre rezultatele RMT și AMT nu este cunoscută, totuși este în conformitate cu alte AED (Ziemann și colab., Ann. Neuro. 1996, 40:367-378). În timpul activării voluntare a mușchilor, se crede că are loc o scădere a pragului motor printr-o excitabilitate crescută a producției corticospinale sau a neuronilor motori spinali sau a ambelor. Activarea sub prag a fostelor elemente, care sunt probabil ținute, de asemenea, de TMS, explică de ce AMT crește mai puțin decât RMT prin medicamentele care acționează asupra canalelor ionice membranare. În timpul activării musculare voluntare joacă un rol multe elemente fiziologice și anatomice în plus față de ceea ce este activat direct de TMS, și acest lucru ar explica de ce modularea AMT indusă de medicament este mai limitată decât RMT. În final, lipsa unui efect asupra SICI indică faptul că Compusul A nu modifică inhibarea intracorticală mediată de receptorul GABA-A. Acest rezultat este în conformitate cu raportul TMS-EMG privind retigabină (Osseman și colab., 2016) și blocante ale canalelor de sodiu (Ziemann și colab., 1996).

5.5.4. Măsurarea TMS-EEG

Compusul A modulează ieșirea TMS-EEG și a stării de repaus EEG în mod semnificativ, ceea ce arată o amprentă unică la cea mai mare concentrație plasmatică de medicament. În plus, modularea indusă

de medicament a urmat expunerea la plasmă a medicamentului cu cele mai puternice efecte la 4 ore după administrarea medicamentului (Tabelul 21).

Tabelul 21. Modularea indusă de Compusul A a TEP-urilor, oscilații induse de TMS și benzi EEG în stare de repaus

	Modulare indusă de Compusul A		
	La cea mai mare concentrație plasmatică de Compus A	La timpul după dozare	
		2 h	4 h
TEP-uri	↓ N15-P25	↓ N15-P25	↓ N15-P25
	↓ N45	nesemnificativ	↓ N45
	↓ P180	nesemnificativ	↓ P180
Oscilații induse de TMS	↓ Teta 30-390 ms	nesemnificativ	↓ Teta 30-180 ms
	↓ Alfa 220-400 ms	nesemnificativ	↓ Alfa 250-390 ms
	↑ Beta 210-310 ms	nesemnificativ	↑ Beta 250-330 ms
Stare de repaus EEG	↑ Delta	↑ Delta	↑ Delta
	↑ Teta	↑ Teta	↑ Teta
	↑ Beta		↑ Beta

Măsurile suplimentare ale excitabilității corticale, incluzând puterea medie globală a câmpului, au fost afectate în mod similar. Puterea medie globală a câmpului (GMFP) arată cantitatea totală de activitate electrică indusă de TMS. FIG. 12 arată că Compusul A determină reducerea excitabilității corticale în timp cu absorbție prelungită. Compusul A a deplasat, de asemenea, spectrele de putere ale EEG-urilor în stare de repaus către frecvențe inferioare.

TMS-EEG permite măsurarea efectului farmacologic al medicamentelor care acționează în creier. Acest aspect este deosebit de atrăgător pentru cercetarea epilepsiei unde, în ciuda gamei largi de AED-uri, crizele convulsive sunt refractare la tratament în 30% din cazuri și rezultatul terapeutic pe termen lung nu poate fi prezis (Kwan și Brodie, N. Engl. J. Med. 2000, 342:314-319). Lamotrigina și levetiracetamul, două dintre cele mai prescrise AED-uri, au fost evaluate anterior cu TMS-EEG. Lamotrigina este un blocant al canalelor de Na⁺ dependent de tensiune, în timp ce levetiracetamul se leagă de proteina 2A a veziculelor sinaptice (SV2A) pentru a inhiba eliberarea neurotransmițătorului excitator (Rogawski și Löscher, Nat. Pr. Neurosci. 2004, 5:553-564). La nivel sistemic, ambele medicamente au crescut amplitudinea N45 și au suprimat componenta P180 (Premoli și colab., Epilepsia 2016, 58:42-50).

În porțiunea TMS-EEG a studiului, 20 mg de compus A au produs modulații semnificative statistic ale TEP într-o manieră compatibilă cu reducerile excitabilității corticale. În comparație cu placebo potrivit în timp, la momentul celor mai înalte niveluri plasmatice în timpul evaluărilor TMS, Compusul A a scăzut amplitudinea primului complex N15-P25, potențialele N45 și P180 furnizând o amprentă unică. Componenta N15 este generată în cortexul premotor ipsilateral, în timp ce originea lui P25 este mai puțin clară, dar poate reflecta activitatea în jurul graniței cortexului premotor ipsilateral sensorimotor/premotor, în peretele superior al girusului cingulat ipsilateral sau al zonei motorie suplimentare și în cortexul contralateral. (Maki și Ilmoniemi, Neurosci. Lett. 2010, 478:24-28). Complexul N15-P25 a fost invers corelat cu amplitudinea MEP, furnizând astfel informații despre excitabilitatea zonei stimulate. În urma acestei interpretări, reducerea amplitudinii de la vârf la vârf a acestor componente timpurii poate reflecta reducerea indusă de medicament a excitabilității corticale. De-a lungul timpului, Compusul A a suprimat amplitudinea N45 care a fost legată de neurotransmiterea mediată de receptorul GABA-A prin studii care au manipulat TEP-urile cu benzodiazepine ca modulatori pozitivi GABAergici (Premoli și colab., J. Neurosci.: J. Soc. Neurosci. 2014, 34:5603-5612; Darmani și colab., J. Neurosci.: J. Soc. Neurosci. 2016, 36:12312-12320). Reducerea N45 ar putea reflecta mai puțină inhibare mediată de receptorul GABA-A datorită activării receptorului GABA-A presinaptic, care scade eliberarea GABA în fanta sinaptică. Ca o explicație alternativă, răspunsul TMS nu s-a propagat în emisfera contralaterală, având în vedere creșterea generală a inhibării corticale, și aceasta implică o reducere a

amplitudinii N45 pe situsuri îndepărtate. În final, reducerea componentei P180 este în concordanță cu observația din alte FAE (Premoli și colab., 2016).

În plus față de TEP, răspunsurile creierului la TMS pot fi investigate prin aplicarea unei analize timp-frecvență la un singur nivel de încercare, eliminând componenta evocată (adică TEP) din semnal. Oscilațiile induse de TMS sunt rezultatul acestei abordări analitice și oferă informații neuronale care nu sunt blocate în fază (Premoli și colab., Neuroimage 2017, 163:1-12). Impactul compușilor, care acționează asupra neurotransmisiei GABAergică la oscilațiile induse de TMS, a arătat că α -sincronizarea timpurie a fost crescută de medicamentele GABA-Aergic și a fost scăzută de medicamentul GABA-Bergic, α -desincronizarea târzie a fost crescută de către medicamentul GABA-Bergic, iar β -desincronizarea târzie a fost crescută de către medicamente GABA-Aergic și GABA-Bergic.

Compusul A a arătat un profil unic de modulare a răspunsurilor induse, constând în suprimarea puterii induse de TMS teta și alfa și în creșterea suplimentară a desincronizării induse de TMS beta. În absența stimulării TMS, în timpul repausului, activitatea oscilatorie spontană a creierului este modulată, ceea ce arată o creștere a puterii pentru benzile delta, teta și beta.

Rezultatele TMS-EMG și TMS-EEG arată că 20 mg de compus A, o dată ce este trecută bariera hematoencefalică, influențează excitabilitatea corticală, așa cum este demonstrat prin modularea șirului de markeri PD. Proprietățile intrinseci ale membranei neuronale și nivelul de excitație și inhibiție corticale sunt puncte relevante în epileptogeneză. Prin urmare, aceste obiective ale studiului pot juca un rol crucial atunci când se determină efectele terapeutice ale compusului A la pacienții cu epilepsie. De exemplu, RMT este mai scăzută la pacienții neafecțați de medicamente în comparație cu controalele sănătoase, și inhibarea intracorticală este afectată. Pentru acest compus specific, modificările RMT și ale altor markeri PD înainte și după tratament pot fi utilizate pentru a evalua răspunsul terapeutic al compusului A.

Deși compușii pentru utilizare, de mai sus, au fost descriși în oarecare detaliu pentru a facilita înțelegerea, va fi evident că anumite schimbări și modificări pot fi puse în practică în sfera de întindere a revendicărilor anexate. În consecință, variantele de realizare descrise trebuie considerate ca ilustrative și nu restrictive, iar invenția revendicată nu trebuie limitată la detaliile prezentate aici, dar poate fi modificată în sfera de întindere și a echivalentelor revendicărilor anexate.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2011/094186
- Paul Goldberg: "XEN1101, a Novel Modulator of Kv7.2/3 for the Treatment of Epilepsy", , 22 February 2018 (2018-02-22), pages 1-10, XP055608956, Retrieved from the Internet: URL:[https://www.xenon-pharma.com/wp-content/uploads/2018/05/XEN1101_EpilepsyFoundati onPresentation_February2018.pdf](https://www.xenon-pharma.com/wp-content/uploads/2018/05/XEN1101_EpilepsyFoundati%20onPresentation_February2018.pdf) [retrieved on 2019-07-25]
- MEIR BIALER ET AL: "Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Thirteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIII)", EPILEPSIA, vol. 58, no. 2, 23 January 2017 (2017-01-23), pages 181-221, XP055608941, NEW YORK, US ISSN: 0013-9580, DOI: 10.1111/epi.13634
- WO-A2-2008/024398
- MARKETA MARVANOVÁ: "Pharmacokinetic characteristics of antiepileptic drugs (AEDs)", MENTAL HEALTH CLINICIAN, vol. 6, no. 1, 1 January 2016 (2016-01-01) , pages 8-20, XP055608971, ISSN: 2168-9709, DOI: 10.9740/mhc.2015.01.008
- MEIR BIALER ET AL: "Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Fourteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIV). I. Drugs in preclinical and early clinical development", EPILEPSIA, vol. 59, no. 10, 1 October 2018 (2018-10-01), pages 1811-1841, XP055608900, NEW YORK, US ISSN: 0013-9580, DOI: 10.1111/epi.14557
- E AYCARDI: "A FIRST IN HUMAN STUDY TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS AND PRELIMINARY PHARMACODYNAMICS OF A NOVEL SMALL MOLECULE KV7.2/7.3 POSITIVE ALLOSTERIC MODULATOR (XEN1101) IN HEALTHY SUBJECTS", 72ND ANNU MEET AM EPILEPSY SOC (NOVEMBER 30-DECEMBER 4, NEW ORLEANS) 2018, 30 November 2018 (2018-11-30), pages 1-2, XP055609043,

(57) Revendicări:

1. Compus pentru utilizare într-o metodă de tratament prin terapie a unui om care are nevoie de aceasta; în care compusul este *N*-[4-(6-fluor-3,4-dihidro-1*H*-izochinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamidă; și în care compusul este administrat oral în condiții de hrănire.

2. Compus pentru utilizarea din revendicarea 1, în care compusul este administrat oral la omul menționat, între 30 de minute înainte de a consuma alimente până la 2 ore după consumul alimentelor.

3. Compus pentru utilizarea din revendicarea 1 sau din revendicarea 2, în care metoda crește unu sau mai multe dintre $C_{\max}$ sau $AUC_{\inf}$ ale compusului, în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de compus A este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar.

4. Compus pentru utilizarea din oricare dintre revendicările precedente, în care compusul este pentru utilizare în tratarea unei tulburări convulsive, de preferință, în care tulburarea convulsivă este epilepsia cu debut focal.

5. Compus pentru utilizarea din oricare dintre revendicările precedente, în care utilizarea amplifică deschiderea unui canal de potasiu Kv7, de preferință, în care canalul de potasiu Kv7 este selectat dintre unu sau mai multe dintre Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 și Kv7.5, mai preferat, atunci când utilizarea este selectivă pentru amplificarea deschiderii unui canal de potasiu Kv7 selectat dintre unu sau mai multe dintre Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 și Kv7.5 față de Kv7.1.

6. Compus pentru utilizarea din revendicarea 5, în care utilizarea amplifică deschiderea canalului de potasiu Kv7.2/Kv7.3.

7. Compus pentru utilizarea din oricare dintre revendicările precedente, în care metoda de tratament cuprinde administrarea la om a unei doze de compus care este mai mică decât ar fi necesară pentru a obține unu sau mai multe dintre aceleași $C_{\max}$ sau $AUC_{\inf}$ ale compusului atunci când este administrat oral la om în condiții de repaus alimentar.

8. Compus pentru utilizarea din oricare dintre revendicările 3 până la 7, în care administrarea orală a compusului la om mărește $C_{\max}$ a compusului, în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de compus este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar, de preferință, în care:

(a) raportul dintre $C_{\max}$ ca urmare a administrării orale a compusului și $C_{\max}$ după administrarea orală a compusului în condiții de repaus alimentar, este mai mare decât 1,3, mai preferat, mai mare decât 2, dar încă mai preferat, mai mare decât 3; sau

(b) administrarea orală a compusului la om crește $C_{\max}$ a compusului cu cel puțin 50%, mai preferat, cu cel puțin 100%, în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de compus este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar.

9. Compus pentru utilizarea din oricare dintre revendicările 3 până la 7, în care administrarea orală a compusului la om mărește $C_{\max}$ a compusului, în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de compus este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar, și în care raportul dintre $C_{\max}$ ca urmare a administrării orale a compusului și $C_{\max}$ după administrarea orală a compusului în condiții de repaus alimentar, este mai mare decât 1,2, mai preferat, mai mare decât 1,3.

10. Compus pentru utilizarea din oricare dintre revendicările 3 până la 9, în care administrarea orală a compusului la om crește $AUC_{\inf}$ pentru compus, în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de compus este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar, de preferință, în care:

(a) raportul dintre $AUC_{\inf}$ după administrarea orală a compusului și $AUC_{\inf}$ după administrarea orală a compusului în condiții de repaus alimentar, este mai mare decât 1,3, mai preferat, mai mare decât 1,5, încă mai preferat, mai mare decât 1,8; sau

(b) administrarea orală a compusului la om crește $AUC_{\inf}$ pentru compus cu cel puțin 50%, mai preferat, cu cel puțin 75% în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de compus este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar.

11. Compus pentru utilizarea din oricare dintre revendicările 3 până la 9, în care administrarea orală a compusului la om crește $AUC_{\inf}$ pentru compus, în comparație cu cazul în care aceeași cantitate de compus este administrată oral la om în condiții de repaus alimentar, și în care raportul dintre $AUC_{\inf}$ după administrarea orală a compusului și $AUC_{\inf}$ după administrarea orală a compusului în condiții de repaus alimentar, este mai mare decât 1,2, mai preferat, mai mare decât 1,3.

12. Compus pentru utilizare din oricare dintre revendicările precedente, în care compusul este pentru utilizare în creșterea pragului motor în repaus (RMT) sau a pragului motor activ (AMT) la un om care are nevoie de aceasta, de preferință, în care creșterea RMT sau AMT este proporțională cu concentrația plasmatică de Compus.

13. Compus pentru utilizarea din oricare dintre revendicările precedente, în care compusul este pentru utilizare pentru scăderea excitabilității corticospinale sau corticale la un om care are nevoie de aceasta.

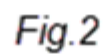
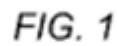
14. Compus pentru utilizarea din oricare dintre revendicările precedente, în care:

(a) se administrează 2 până la 200 mg, de preferință, 2 până la 100 mg, mai preferat, 5 până la 50 mg, încă mai preferat, 10, 20 sau 25 mg, dar mai preferat, 20 mg de compus;

(b) se administrează 5-500 mg, de preferință, 20-150 mg, încă mai preferat 100 mg de compus pe zi; sau

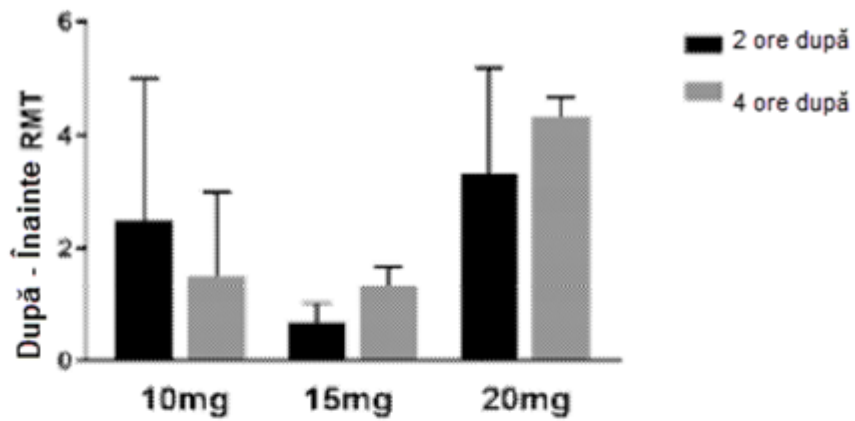
(c) se administrează 0,1-1,0 mg/kg, de preferință, 0,2-0,5 mg/kg de compus.

15. Compus pentru utilizarea din oricare dintre revendicările 1-13, în care se administrează 0,05-2,0 mg/kg de compus.



A

Compusul A a indus modulare a pragului motor la repaus

**B**

Compusul A a indus modulare a pragului motor activ

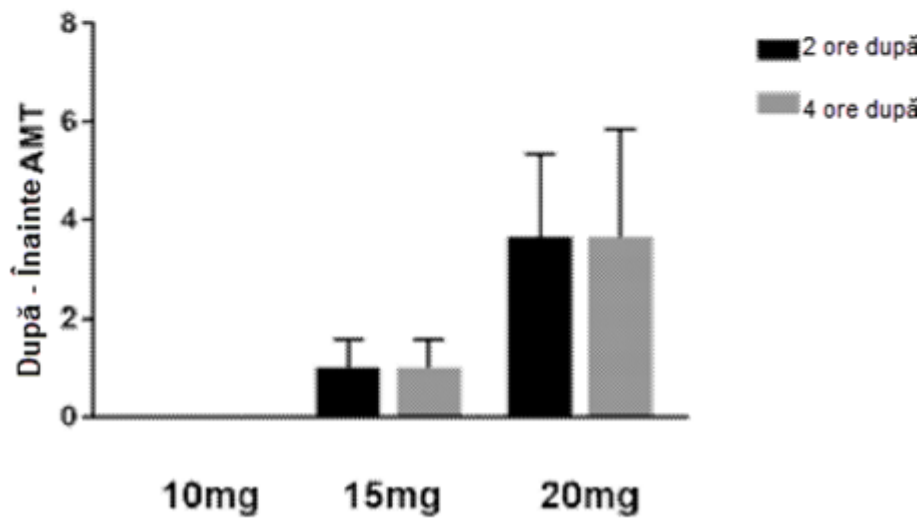


FIG. 3

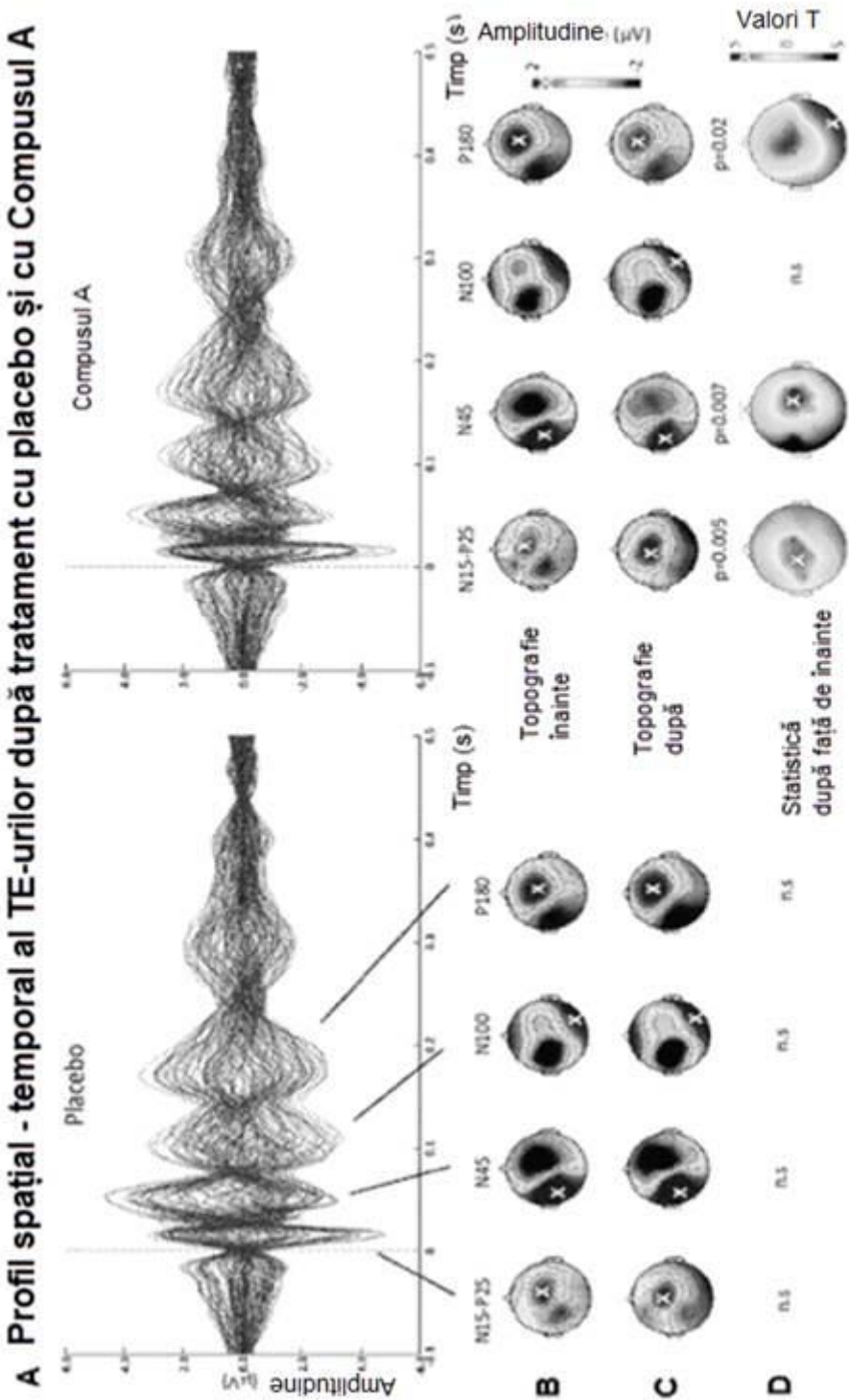
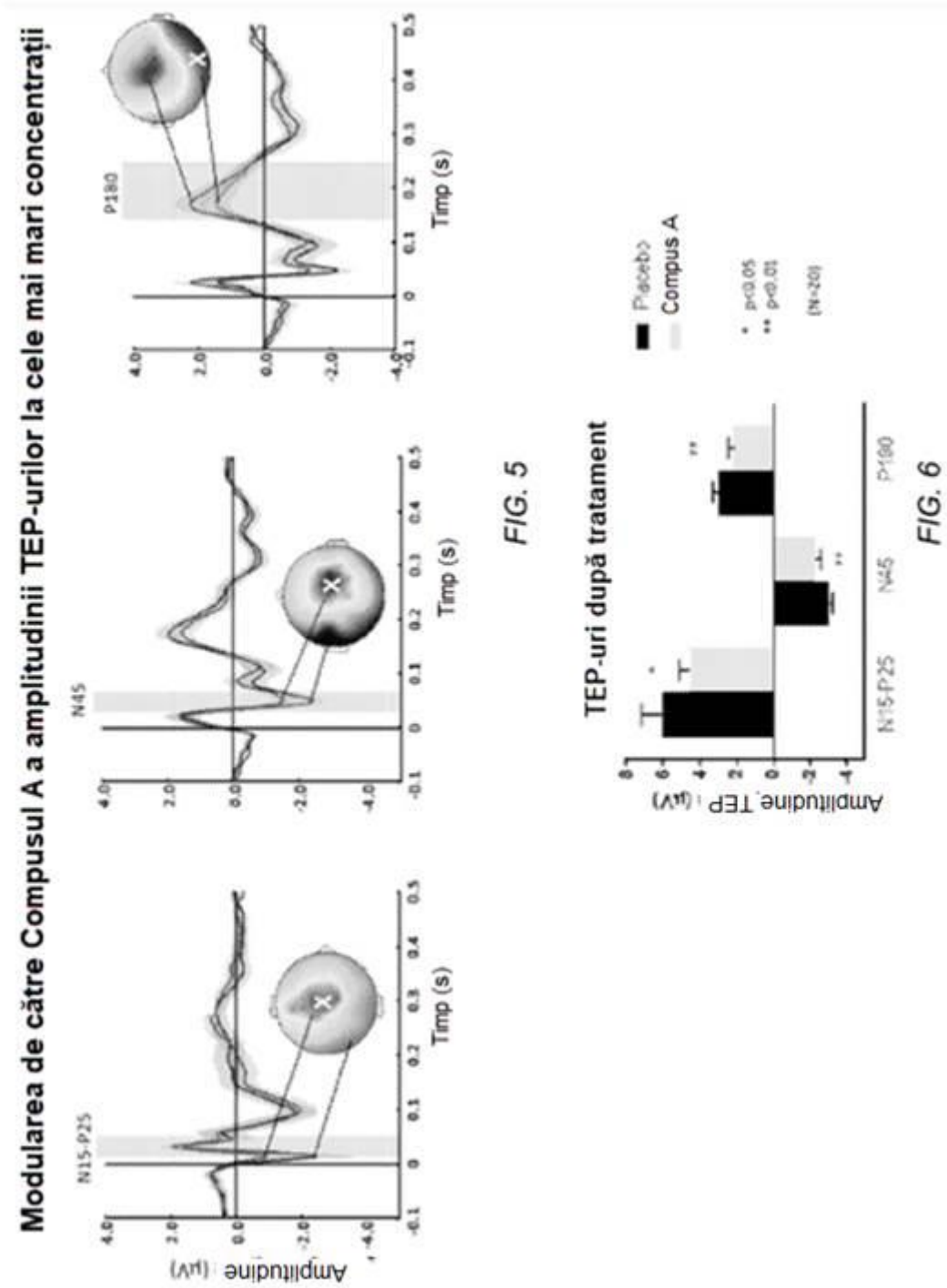


FIG. 4



Modularea de către Compusul A a amplitudinii TEP-urilor la 2, 4, și 6 zile după dozare

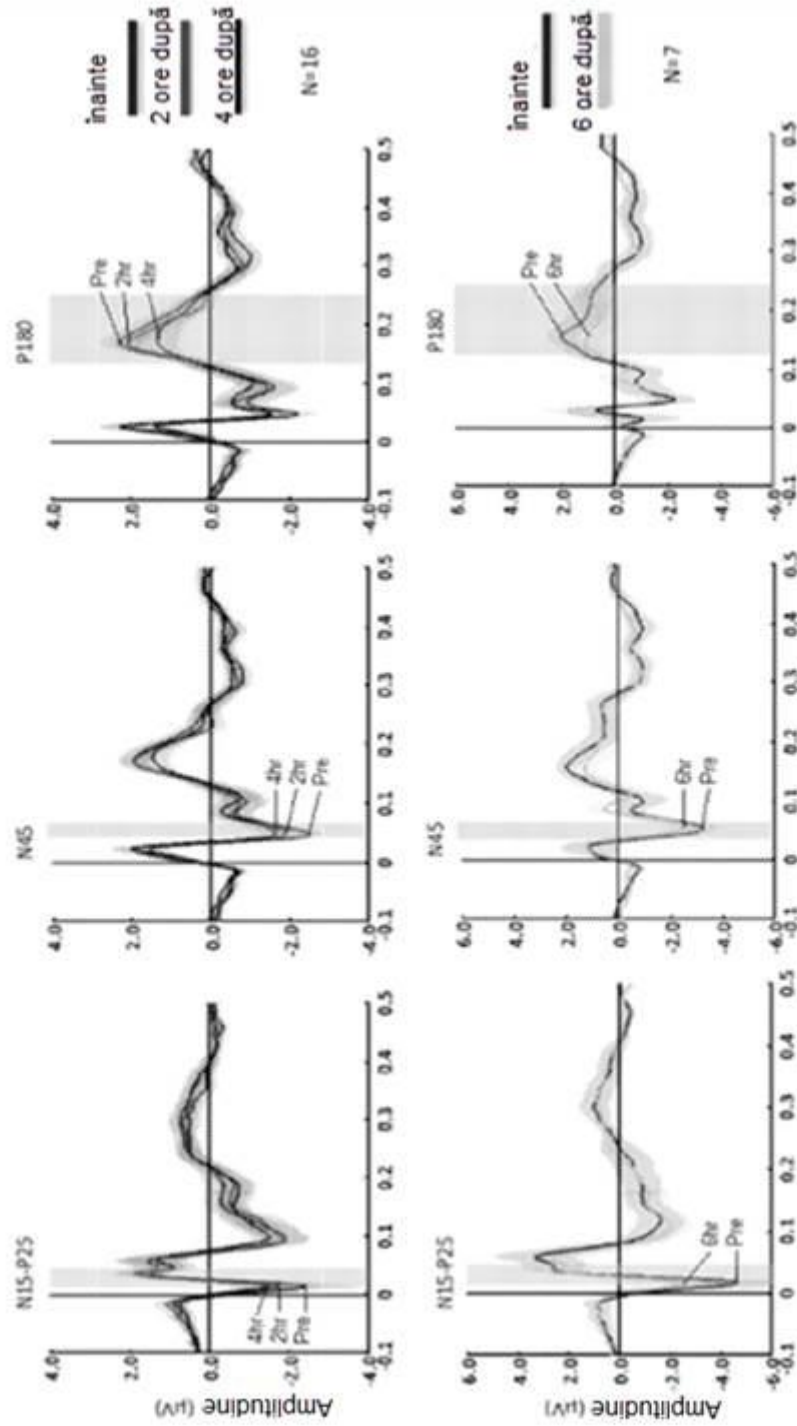


FIG. 7

Modulări induse de medicament ale oscilațiilor spontane din creier,
înainte și după tratamentul cu Compusul A

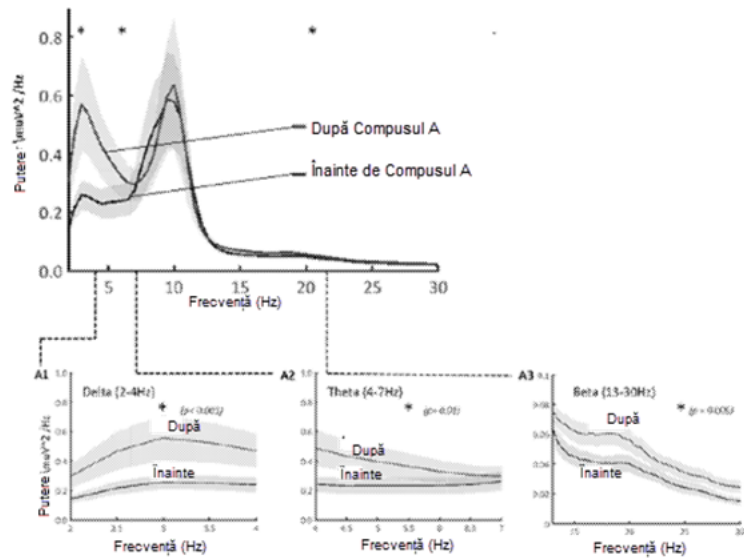


FIG. 8

Modulări induse de medicament ale oscilațiilor spontane din creier, în timp, după ingerarea Compusului A

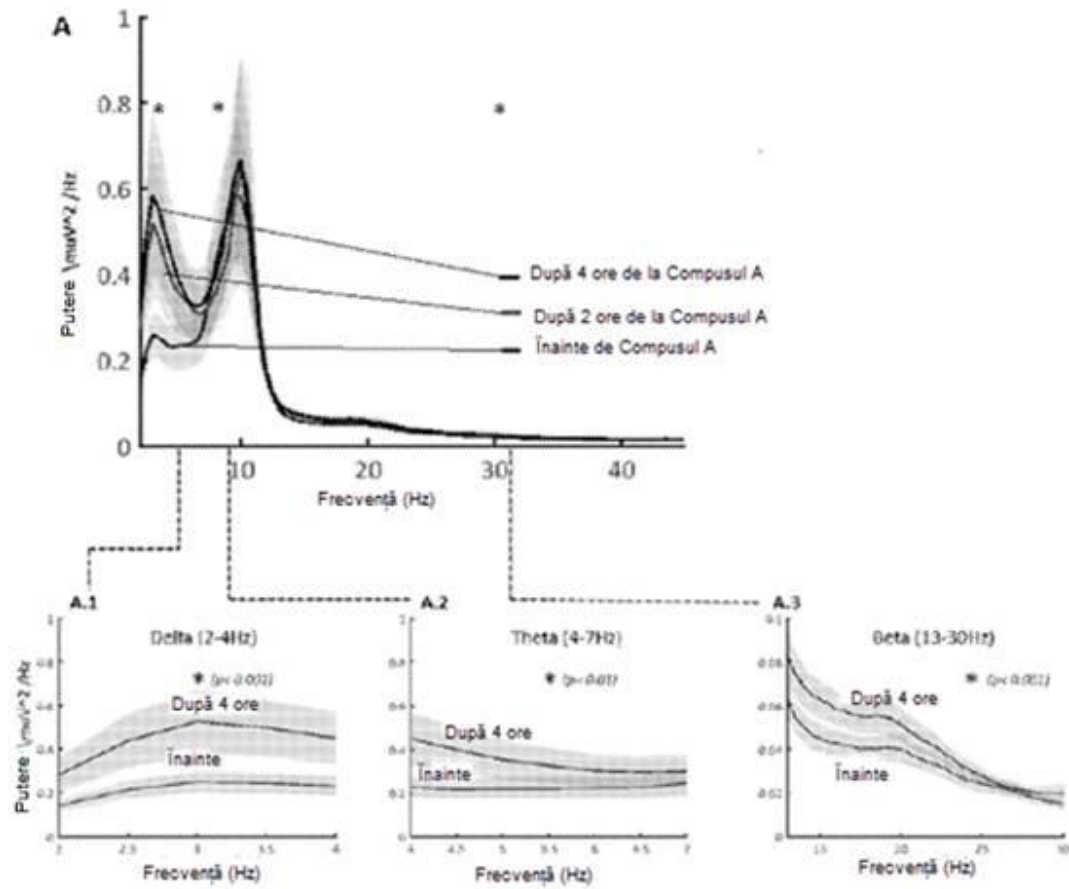


FIG. 9

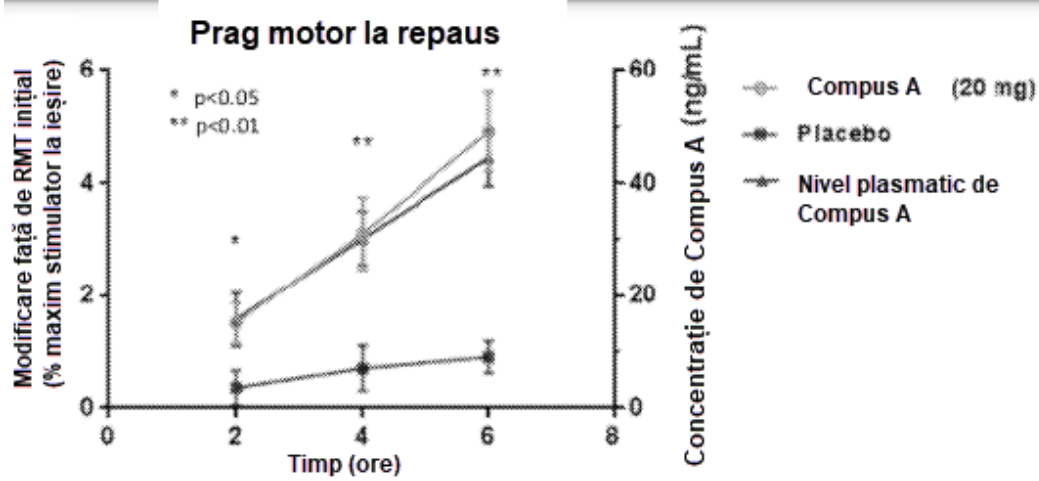


FIG. 10

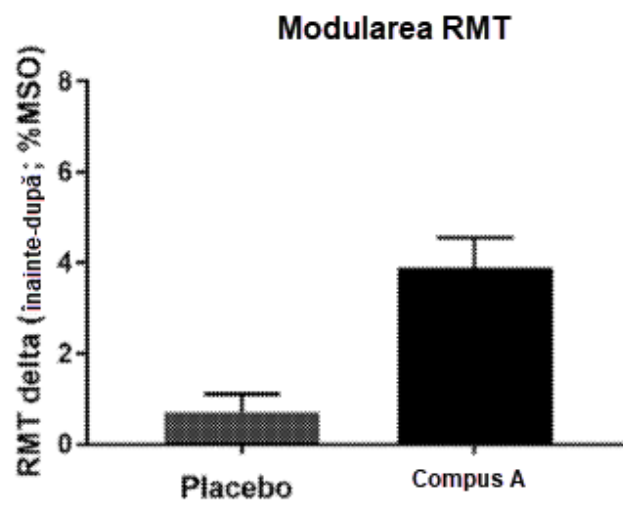


FIG. 11

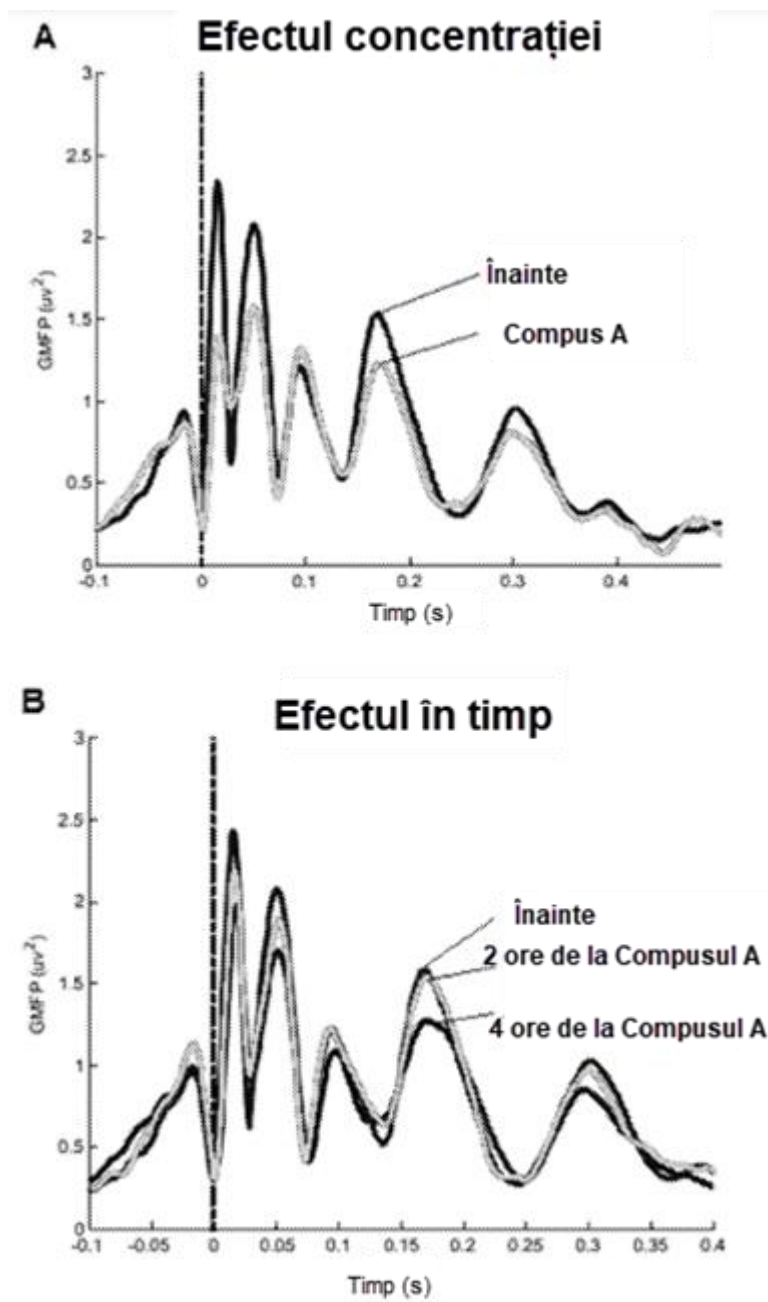


FIG. 12