

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 52569 B1** (51) Cl. internationale : **A61P 25/08; A61K 31/472**
- (43) Date de publication : **30.11.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **52569**
- (22) Date de Dépôt : **10.05.2019**
- (30) Données de Priorité : **11.05.2018 US 201862670253 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2019/031872 10.05.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Xenon Pharmaceuticals Inc., 200-3650 Gilmore Way Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA)**
- (72) Inventeur(s) : **BEATCH, Gregory N.**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 19727216.4

-
- (54) Titre : **MÉTHODES POUR AMÉLIORER LA BIODISPONIBILITÉ ET L'EXPOSITION D'UN ACTIVATEUR DE CANAL POTASSIQUE VOLTAGE-DÉPENDANT**
- (57) Abrégé : Selon certains modes de réalisation, la présente invention concerne des procédés et des utilisations pour traiter des troubles épileptiques chez un être humain, les procédés et les utilisations comprenant l'administration par voie orale d'une quantité thérapeutiquement efficace du modulateur allostérique du canal potassique sensible à la tension, N-[4-(6-fluoro-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2,6-diméthylphényl]-3,3-diméthylbutanamide (composé A), à l'homme en ayant besoin, par exemple, dans des conditions d'alimentation. La présente invention concerne en outre divers procédés améliorés de thérapie et d'administration du composé A.

Revendications

1. Composé pour une utilisation dans un procédé de traitement par thérapie d'un humain en ayant besoin ; dans lequel le composé est N-[4-(6-fluoro-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2,6-diméthylphényl]-3,3-diméthylbutanamide ; et dans lequel le composé est administré par voie orale en postprandial.

2. Composé pour une utilisation selon la revendication 1, dans lequel le composé est administré par voie orale audit humain entre 30 minutes avant de consommer de la nourriture et jusqu'à 2 heures après avoir consommé de la nourriture.

3. Composé pour une utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel le procédé augmente une ou plusieurs des C_{\max} ou AUC_{inf} du composé par rapport au moment où la même quantité de Composé A est administrée par voie orale à l'humain à jeun.

4. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le composé est pour une utilisation dans le traitement d'un trouble convulsif, préférablement dans lequel le trouble convulsif est une épilepsie focale.

5. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'utilisation améliore l'ouverture d'un canal potassique Kv7, préférablement dans lequel le canal potassique Kv7 est choisi parmi un ou plusieurs parmi Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4, et Kv7.5, plus préférablement lorsque l'utilisation est sélective pour améliorer l'ouverture d'un canal potassique Kv7 choisi parmi un ou plusieurs parmi Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 et Kv7.5 plutôt que Kv7.1.

6. Composé pour une utilisation selon la revendication 5, dans lequel l'utilisation améliore l'ouverture du canal potassique Kv7.2/Kv7.3.

7. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le procédé de traitement comprend l'administration à l'humain d'une dose du composé qui est inférieure à celle qui serait nécessaire pour atteindre une ou plusieurs des mêmes C_{\max} ou AUC_{inf} du composé lorsqu'il est administré par voie orale à l'homme à jeun.

8. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, dans lequel l'administration orale du composé à l'humain augmente la C_{\max} du composé par rapport au moment où la même quantité du composé est administrée par voie orale à l'humain à jeun, préférablement dans lequel :

(a) le rapport de la C_{\max} après l'administration orale du composé par rapport à la C_{\max} après l'administration orale du composé à jeun est supérieur à 1,3, plus préférablement supérieur à 2, encore plus préférablement supérieur à 3 ;
ou

(b) l'administration orale du composé à l'humain augmente la C_{\max} du composé d'au moins 50 %, plus préférablement d'au moins 100 %, par rapport au moment où la même quantité du composé est administrée par voie orale à l'humain à jeun.

9. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, dans lequel l'administration orale du composé à l'humain augmente la C_{max} du composé par rapport au moment où la même quantité du composé est administrée par voie orale à l'humain à jeun et dans lequel le rapport de la C_{max} après l'administration orale du composé par rapport à la C_{max} après l'administration orale du composé dans des conditions à jeun est supérieur à 1,2, plus préférablement supérieur à 1,3.

10. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 3 à 9, dans lequel l'administration orale du composé à l'humain augmente l' AUC_{inf} du composé par rapport au moment où la même quantité du composé est administrée par voie orale à l'humain à jeun, préférablement dans lequel :

(a) le rapport de l' AUC_{inf} après l'administration orale du composé par rapport à l' AUC_{inf} après l'administration orale du composé à jeun est supérieur à 1,3, plus préférablement supérieur à 1,5, encore plus préférablement supérieur à 1,8 ; ou

(b) l'administration orale du composé à l'humain augmente l' AUC_{inf} du composé d'au moins 50 %, plus préférablement d'au moins 75 % par rapport au moment où la même quantité du composé est administrée par voie orale à l'humain à jeun.

11. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 3 à 9, dans lequel l'administration orale du composé à l'humain augmente l' AUC_{inf} du composé par rapport au moment où la même quantité du composé est administrée par voie orale à l'humain à jeun et dans lequel le rapport de l' AUC_{inf} après l'administration orale du composé par rapport à l' AUC_{inf} après l'administration orale du composé dans des conditions à jeun est supérieur à 1,2, plus préférablement supérieur à _____ à _____ 1,3.

12. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le composé est pour une utilisation pour augmenter le seuil moteur au repos (RMT) ou le seuil moteur actif (AMT) chez un humain en ayant besoin, préférablement dans lequel l'augmentation du RMT ou de l'AMT est proportionnelle à la concentration plasmatique du composé.

13. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le composé est pour une utilisation pour diminuer l'excitabilité corticospinale ou corticale chez un humain en ayant besoin.

14. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel :

(a) 2 à 200 mg, préférablement 2 à 100 mg, plus préférablement 5 à 50 mg, encore plus préférablement 10, 20 ou 25 mg, encore plus préférablement 20 mg du composé est administré ;

(b) 5 à 500 mg, préférablement 20 à 150 mg, encore plus préférablement 100 mg du composé est administré par jour ; ou

(c) 0,1 à 1,0 mg/kg, préférablement 0,2 à 0,5 mg/kg du composé est administré.

15. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans lequel 0,05 à 2,0 mg/kg du composé est administré.