بسم الله الرحمن الرحيم

Antiepileptic Drugs

(2) epilepsy هو عبارة عن مرض مزمن عبارة عن recurrent seizures (نوبات صرع متكررة) نتيجة اضطرابات في النشاط الكهربائي العصبي في الدماغ..

* يعتبر من اكثر المشاكل العصبية انتشارا بحيث يؤثر على 0.5% من سكان العالم...

(3) طبعا اسباب الصرع تقريبا غير معروفة الا انو بعض الدراسات الحديثة بتقول انو ممكن يكون في عامل وراثي مرتبط بالمرض

هسا بدنا نحكي عن نوبة الصرع Seizures وهي اضطراب في النشاط الكهربائي بالدماغ بحيث يصير عنا افراز غير طبيعي ومفرط لعدد من الخلايا العصبية تسبب involuntary movement and sensation حركة لا ارادية واحساس وفكر لا إرادي.

هسا الـ Seizures ممكن تكون ناتجة عن primary Disease او acurid يعني السبب ممكن يكون primary يعني خلل في الشحنات في الدماغ او انو يكون الـ Seizure عبارة عن عرض ثانوي من مرض اخر...

* في مسببات كثيرة لنوبة الصرع مثل الاورام ، صدمات الرأس الامراض العصبية ، تعاطي الكحول وغيرها...

رقم السلايد (4) + (5) + (6) + (7) + (8)

Classification of epileptic sizures

* احنا بنصنف الـ epileptic sizure اعتمادًا على 1) initial signs

2) pattern seen on (EEG) ← المخطط الكهربائي لدماغ

* فاغلب حالات الصرع بكون في عندنا abnormal pattern on the (EEG)
يعني اشارات كهربائية تدل على نشاط غير طبيعي في الدماغ ...

* وبالتالي اغلب ادوية الـ epilepsy تقوم على ايقاف او تقليل من النشاط الكهربائي

1) partial Sizures

A. Simple partial

بحيث يكون فيها الشخص واعي وصحيح بحيث يصير في افراز كهربي كثير في منطقة cortical بالدماغ وتصير نوبة بسيطة.

B. complex partial sizure

غالبًا تبدأ بنوبة بسيطة وبعدين تتطور إلى نوبة اصعب الوعي فيها يضعف ويحس الشخص بحيث يصير يتصرف بسلوك غريب لمدة 2 او 3 دقائق بدون ما يتذكر شي (نوبة حركية نفسية)

C. partial sizure with 2nd generalized.

اذا احنا ما قدرنا نسيطر على النوبات الي فوق رح يتطور الوضع ويصير عنا (tonic - clonic convulsion)

باختصار لما نحكي partial seizure فمعناتو حالة بتأثر على منطقة معينة بالدماغ وبصير يعمل حركات عشوائية الشخص ويطلع اصوات غريبة لفترة قصيرة

2 Generalized Seizure

A. Tonic -clonic seizures (Grand mal)

هي نوبة الصرع الكبرى بنلاحظ سلايد 8 بشرحها بشكل بسيط
بحيث يصير تحفيز كبير في (bilateral and cortical) وبصير عنا حالات
او نوبات ممكن تستمر بين (3-1) دقائق

Tonic phase

↲ بصير فيها فقدان الوعي مع سقوط ع الارض وبكاء
وتتميز بتيبس العضلات وعدم التحكم في التبول.

clonic phase

↲ خروج للعاب من الفم ويصير في ارتكاش شديد في الاطراف
الازرقاق واللهث اثناء النوبة

بعدما تروح النوبة بحس المريض بخمول شديد بصير بدو ينام وارتباك
انو ممكن توجعلوا هاي الحالة.

B. The typical absence seizures (petit mal)

هي نوبة الصرع الصغرى بحيث يصير في فقدان للوعي لفترة وجيزة
(10 ثواني تقريبا) ممكن يصاحبها حركات عضلية بسيطة في الرقبة
والاطراف وتكون بشكل مفاجئ ومتكررة مع فقدان بسيط للذاكرة
لما حدث

c. Myclonic d. clonic e. clonic f. atonic

(9) هسا بدنا نحكي عن ال "Mechanism" للادوية المهمة

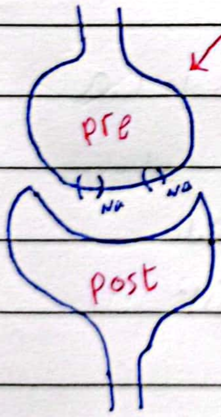
1) ادوية بتأثر على ال ion channels هدول ال channels نقدر نسكرهم (سواء" ال Na^+ , Ca^{+2} , K^+)

2) ممكن تعمل "enhancment" لل GABA ← عبارة عن inhibitory neurotransmted
بحيث كل ما زادت ال GABA زاد ال inhibition effect لل « Neurotransmted »

3) العكس بحالة ال glutamate لانو عبارة عن excitatory neurotransmted
انا قلنا منو ح نقلل ال "excitation"

(10) Voltage - Gated Sodium channels

طبعًا عنا في النهايات العصبية (في التشابك العصبي) موجود قنوات لايونات الصوديوم بالتحديد بال presynaptic nerve



فلما نعمل "Block" لل Na^+ channels ح نمنع الافراز العصبي اول ال excitatory

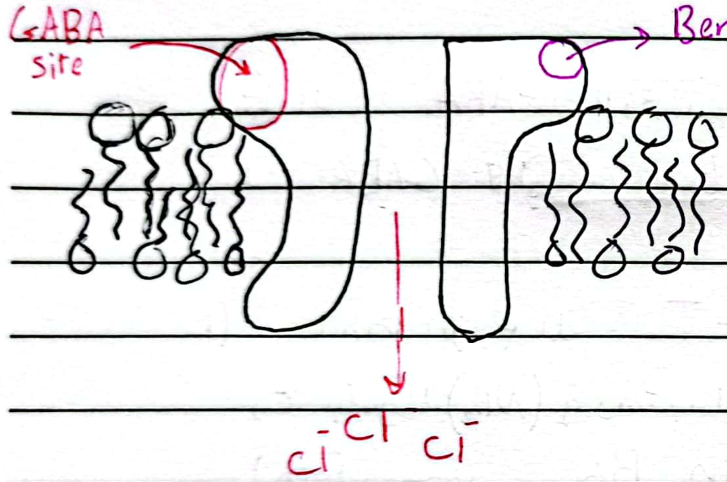
فعندنا ادوية كثير تشتغل على انها تعمل Block
مثل ال Succimmide اللي تحتوي على "phenyl"

phenytoin , carbamazepine , oxacarbazepine
Valporic Acid , Feltbamate

Intraction with GABA receptor (11)

* احنا نعرف انو ال GABA عبارة عن "inhipitory" وبالتالي بدنا دايمًا يكونوا فاتحين عشان يدخل Cl^- وبصير inhipition

هسا ال GABA receptor عبارة عن 5 وحدات كل وحدة ممكن يرتبط فيها اشي معين اذا ارتبط رح تفتح قناة ال Cl^- وتدخل


GABA site
Benzodiazepine site
Cl^-
Cl^-
Cl^-

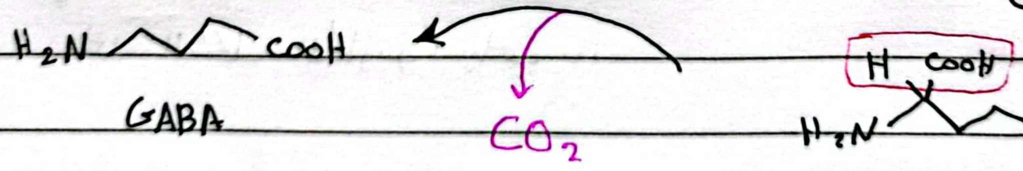
هسا اهم "site" احنا رح نشتغل عليه هو ال GABA site وال Benzodiazepine site

دخول كميات من ال Cl على الخلايا العصبية رح يقلل من النشاط العصبي ...

GABA ⇒ is inhipitory neurotransmitte in the Brain ...

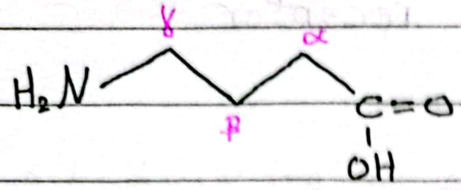
(12) كيفا بتصنع ال "GABA"

(13)


H_2N COOH
GABA
CO_2
H COOH
H_2N COOH

لو نلاحظ انو ال GABA احنا نصنعوا من A.A هو ال L-Glutamic Acids بحيث بصير الها decarboxilation بوجود ال « Vitamin B_6 » بتحول لل GABA

ليش احنا سميناها GABA


γ
α
β
H_2N
C=O
OH

لو نلاحظ انو ال Amin موجود

على كربونة γ ← Gama amino

باقي المركب بدون ال "NH_2" اسموا Butaric acid

4 كربونات GABA

طبعا ال GABA لازم يصيرلها metabolism عشان

ال GABA تعطي inhibipitory effect فلازم منها ازيد

1) بوساطة انزيم ال GABA-T

رح يكسر ال(NH_2) ويستبدلها ب (CO)

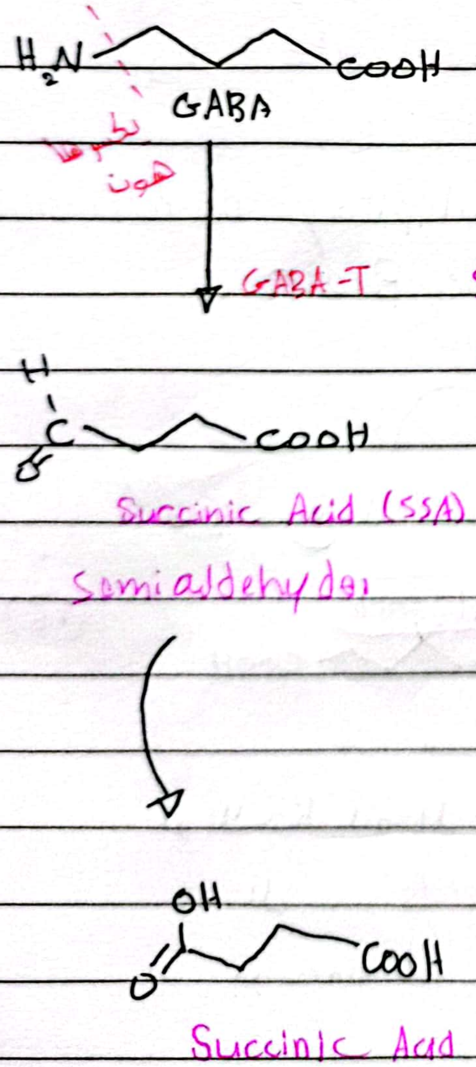
(طبعا بوجود Vitamin B6, ايضا)

ورح يعطيني مركب اسموا Succinic Acid Semialdehyde (SSA)

حكينا احنا انو الالدهايد ما بضل بالجسم

ورح يصيرلوا اكسدة بسرعة ويتحول

الى الشكل الكاربوكسيلي ...


H_2N
COOH
GABA
نقطعها هون
GABA-T
H
C
O
COOH
Succinic Acid (SSA)
Semialdehyde
OH
O
COOH
Succinic Acid

* معلومة مهمة ال GABA-T

بشكل عكسي برجع يعطيني ال

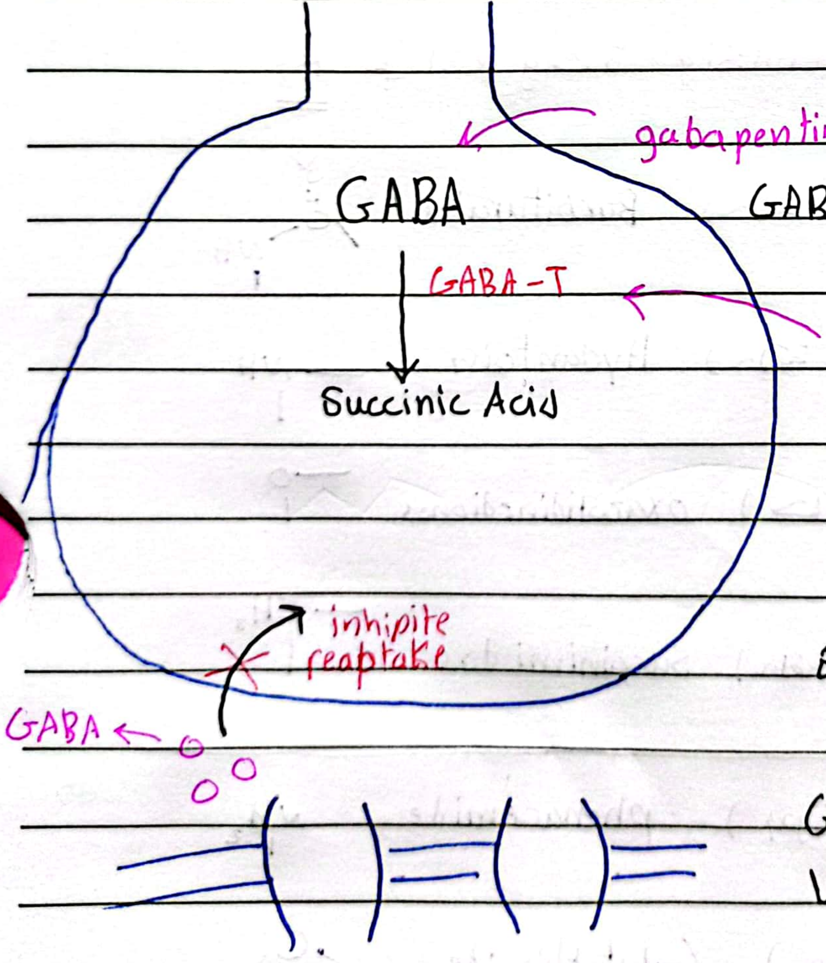
L-Glutamic Acid

هسا احنا بدنا نزيد من ال GABA عشان نزيد من ال « inhipitory effect »

هسا بالشكل في عنا مثلاً دواء ال Valproic Acid نلاحظ انو بعمل (inhibition) لل GABA T فرح تزيد كمية ال **GABA**

وممكن نعطي دواء يكون ال analoge لل GABA مثل ال Gabapentine

او ممكن نعطي دواء يأثروا على ال (GABA receptor) زي ما حكينا انو ال GABA receptor في الها 5 مناطق بمكن يصير فيها ارتباط فأي ارتباط رح يؤدي الى زيادة عبور ال **Cl^-**



A) gabapentine , pregabaline
ادوية بتحفز افراز ال GABA

B) Vigabatrin ادوية بتمنع
تحطم ال GABA عن طريق
ايقاف ال GABA-T

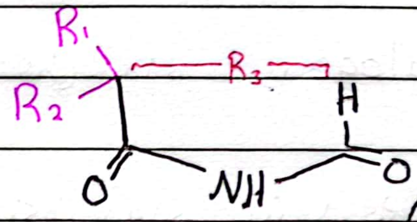
C) tigabine ادوية تمنع إعادة
امتصاص ال GABA
(هسا بس تطرح ال GABA
عشان ترتبط لازم ترجع فاحنا
نمنع رجوعها)

NOTEBOOK

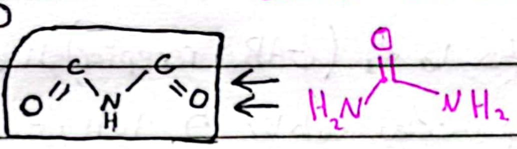
4) كننا ادوية ترتبط بـ allostric site بال prostsynaptic GABA receptor بحيث تزيد من دخول ال $\underline{\underline{Cl^-}}$ مثل barbiturates , BZD , neurosteroids وغيرها...

" "

(15) هسا بدنا نحكي عن الشكل الاساسي لل Antiepileptic Drugs



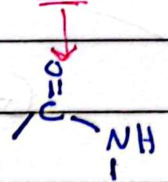
* طبعًا هاي الادوية بنسميهم urido dervitves



يعني بشبهوا ال Urea

$\underline{\underline{R_3}}$ هي اهم وحدة وتختلف بين كل مركب وثاني

(6 حلقة) Barbiturates



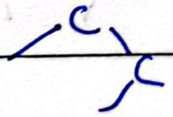
(5 حلقة) Hydantoin $-NH$

(5 حلقة) oxazolidinediones $-O$

(5 حلقة) Succinimides $-CH_2$

(بدون حلقة) phenacemide NH_2

(6 حلقة) Glutethimide



→ او الـ absencese sizure

اما الـ R_1 والـ R_2 فاحنا بنستخدمهم عشان نحدد اذا الدواء بدي

استخدموا الـ partial sizures او generalized Tonic - clonic

دائماً الـ R_1 والـ R_2 عبارة عن Hydrocarbon ⇐ CH ومشتقاتوا

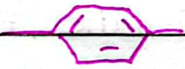
بحيث كل ما زاد عدد الـ ↑ alkyl group بالـ R_1 والـ R_2 يعني

صار هنا الدواء فعال اكثر لعلاج الـ partial and Tonic clonic

(CH_2 ↑) mean more active agints partial and Tonic-clonic

and lower alkyl group (active for absence sizures)

انا احد الـ R_1 والـ R_2 كانت aryl group

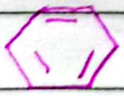
يعني aromatic 

معناتوا ح يعالج الـ partial and Tonic -clonic

Jaith

R_3 ⇐ نوع الدواء

R_1 + R_2 ⇐ شو استخداموا

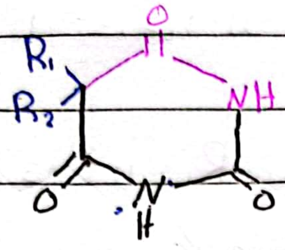
 aryl group ⇒ always for partial and Tonic clonic

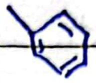
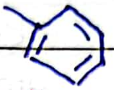
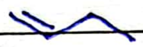
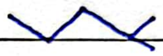
$R_1 + R_2$ (lower alkyl) ⇒ absense sizures

(Higher alkyl) ⇒ partial and Tonic clonic

1. Barbiturate

(16)



R_1	R_2	
C_2H_5	C_2H_5	Barbital
C_2H_5	~~C_2H_5~~ 	phenobarbital
C_2H_5 ↳at $C_1 \Rightarrow CH_3$		Mephobarbital
		Secobarbital

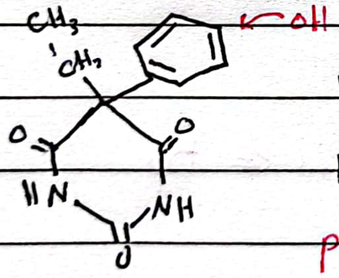
اكثر واحد مستخدم هو ال phenobarbital

بالتسمية ما بتفرق بين ال N1 وال N3 كادي نبدأ من اي وحدة

دائمًا رح يطلع R1 وال R2 على C رقم 5

الادوية الي فيها aromatic ring تكون فعالة على

↳ partial and Tonic clonic sizures

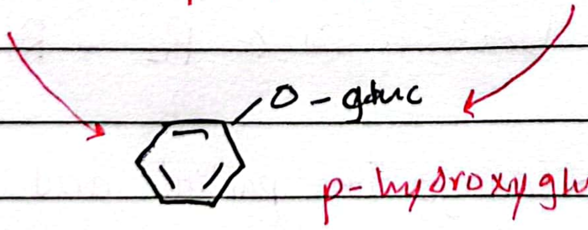


(17)

هنا عبارة عن ال phenobarbital اذا طارلوا

phase 1 ox رح يحطولوا على OH

p-hydroxyl ↙ phase 2 gluc وتم

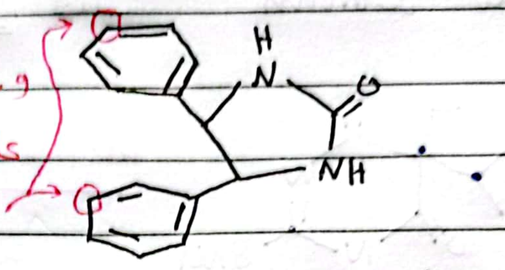


p-hydroxyglucuronide

هاي الادوية بتخاف تكملنا إدمان ↑↑

(18) بهاي السلايدة كمان بس نتذكر الـ metabolism

وحكينا انو الـ oxidation بصير para
على اي منطقة من هدول...
(كلادي منطقة)



phenytoin

اما الـ ← phenoparbitone بصيرلوا 50% الكسدة و50% بتخرج بالـ urin بدون metabolism

25% oxidation

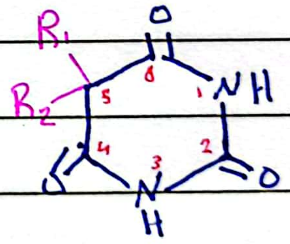
25% glucouranide

(19 SAR Barbiturates

A- على C5 لازم يكون في subsituation

B- كلما زاد طول الـ alkyl على C5 بـ 2 تقل Duration and onset time of Action كتير

لانو لما تطول الـ chain بتصير اكثر lipophilic وبالتالي كبور الـ phospolipid Bilayer السرع.

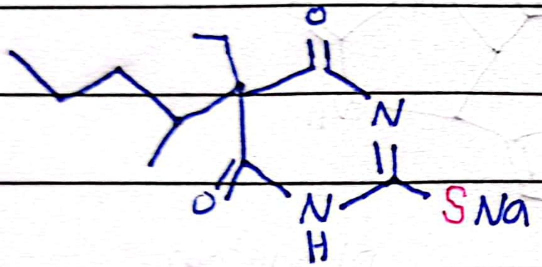


C- ω-1 oxidase , (ω)

هي الـ ← metabolic pathway الاساسية

Barbiturate الها "Very short of Action" ما عدا الادوية

الي بتحتوي على ال **Sulfer** مثل Thiopental sodium



increase ↑ CH_3 at C_5 mean

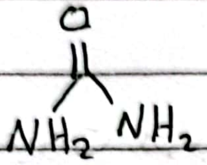
1. lipophilicity increase
2. onset decrease
3. Duration of Action decrease

حكينا انو في على C_5 لما يكون في aromatic Ring

رح تزيد من الفاعلية على ← partial and Tonic clonic

[1] uride derivatives

هي عبارة عن اي مركب مشتق من شكل ال urea العام عن طريق استبدال
احد H group ب organic group



urea

classification

Barbiturate , Hydantion , oxazolidineones
and succinimides

رح نحكي اكثر عن ال SAR لآلهم في السلايدات الجاية ... ✓

آسف بس خلينا نلخص الي ما فهم التشابتر 🙂

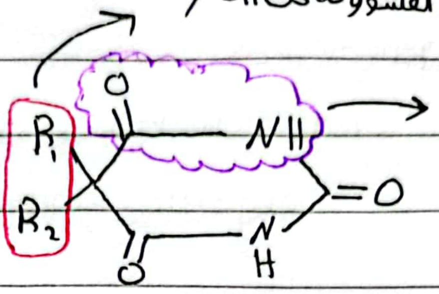
1) طبعًا مشكلة ال epilepsy انو في تحفيز للجهاز العصبي وبالتالي بدي ادوية
تعمل depress CNS stimulant وبالتالي ادوية ADE تستخدم لتقليل
حالة ال Seizures الي هي عبارة عن تحفيز مفرط للجهاز العصبي عن طريق
تقليل ال (stimulant)

2) حكينا في نوعين Seizures ⇐ Generand sizures هاي حالة الصرع بتصيب
ال Brain كامل ما في مكان معين تبدأ منو
ونقسمها لنوعين Grand mal ⇐ تعالج غالبًا بوساطة ادوية ذات alkyl اكثر
(Tonic clonic)

petit mal ⇐ تعالج غالبًا بوساطة ادوية ذات alkyl اقل
(Absence sizure)

Uride derivatives

a) Barbiturates



المسؤولة عن ال activity

المسؤولة عن شكل وتصنيف الدواء

ميزات المركبا

1) يحتوي على ثلاث $\overset{O}{\overset{\|}{C}}$ 3 carbonyl group

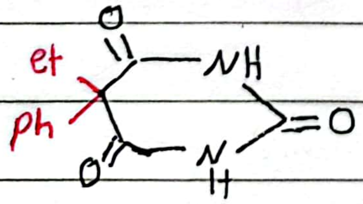
2) اذا احتوى على R_2 phenyl group او aryl اذا هو يستخدم للعلاج (partial sizure) + (grand mal)

طبقًا احنا بنحكي انو جميع ال (uride derivatives) هي عبارة عن ~~Bioists~~ Bioisosters يعني لو استبدلناهم ب group ~~[illegible]~~ اخرى ما رح تتغير الخصائص الفيزيائية او الكيميائية

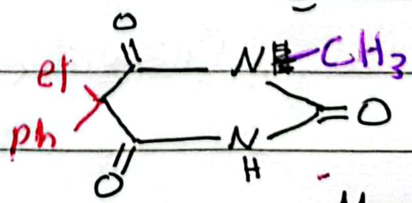
* نرجع نتفق انو اذا كان في حلقة بنزين فهنا المركب يستخدم للعلاج Tonic clonic (grand mal) + partial seizure

* اذا كان في (lower alkyl g) او CH_3 او C_2H_5 فتستخدم للعلاج ال absence seizures (petit mal)

← اهم شكلين هنا هي



phenobarbital



Mephobarbital

Subject Date No.

* الفرق بينهم انو ال (mephobarbital) يحتوي على CH_3
وبالتالي هو (more lipophilic) وبالتالي more Active

* ~~[illegible]~~ طبعاً ممكن نحول ال (mepho— لل pheno—) عن طريق
N-dealkylation ← من اسمها ازالة CH_3 من N

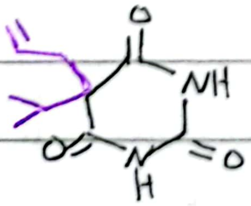
* المركبين يحتويات على (phenol) وبالتالي بستخدمان للعلاج
partial and Tonic-clonic seizure

* هدول الدويين يعتبروا (long Acting Drugs) ل اكثر من 6 ساعات

عندنا شكلين 2 الهم وقت اقل

Aprobarbital

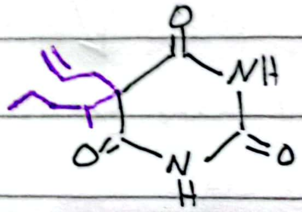
~~short~~ Intermidiate acting (3-6 hr)



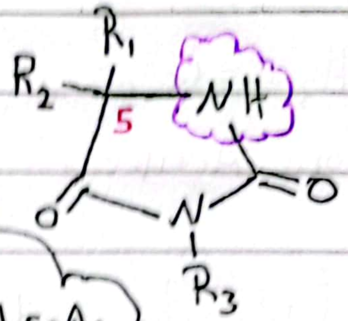
Short Acting

less than 3 hr

Secobarbital



b) Hydantoins



شكلها كثير قريب على ال (Barbiturate)

وهو عبارة عن (5member Ring) بيحتوي على 2N

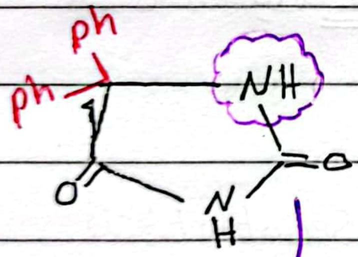
و بفتقر ال CO في مكان الكربونة السادسة ...

* وهو يعتبر monoacylurea مش diacylurea زي ال Barbiturates

hydantoins ⇒ imiduzoline -2,4-diones

اهم المركبات من عائلة ال (hydantions)

1) phenytoin (diphenyl ~~h~~hydantoin)



* من الشكل يستخدم لعلاج ال Tonic -clonic و partial seizure لانو (Na^+ chamel Blocker)

بتفاعل بسرعة مع CO_2 لما يشتغل هذا الدواء بكون ب pH قاعدي وبالتالي لو كان في CO_2 او تفاعل معها رح تزيد ال acidity والمركب بترسب وبعطي Turbidity

* ال phenytoin بصيرلها metabolism بوساطة طريقة شبيها بال phenobarbital عبارة عن p-hydroxylation

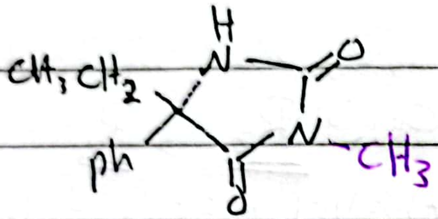
ملاحظة

hydantoin < barbiturates
acidity

2) Mephenytoin

* هو عبارة عن prodrugs زيه زي ال mephobarbital لانو ال phenytoin هو (poor water solubilty) وبالتالي بدنا مركب اخر نستخدموا كـ prodrugs

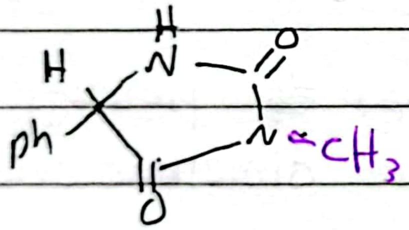
ويتم تحويل ال mephenytoin الى phenytoin داخل الجسم بوساطة N- dealkylated



* بصيرلوا metabolism ايضاً عن طريق * p-hydroxylation و * glucoronidation

3) ethotoin

ايضاً بستخدم كـ prodrugs يختلف انو في H على الكربونة 5 بدلاً من ال C_2H_5

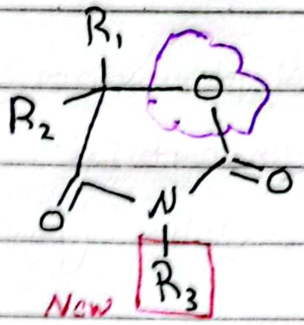


نفس الشي هون ""

* يعتبر هذا الشكل اقل قوة من ال mephenytoin لانه اقل ⇐ lipophilic

في عنا سلايد 26 بشرح بعض التفاعلات الي ممكن تصير مع ال phenytoin

C. Oxazolidinediones

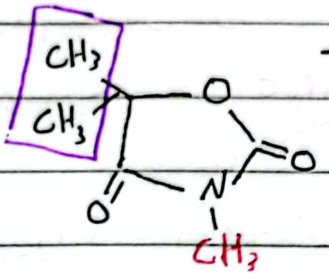


ايضًا يعتبر هذا المركب

Biosostere of Hydantoin

يختلف بس باستبدال (NH ← O) at position one

اهم شكلين هم ....



Trimethadione

بصيرلها metabolism

* طبعًا نلاحظ من الشكل وجود $\boxed{CH_3}$ في مكان ال R1 و R2 في C5

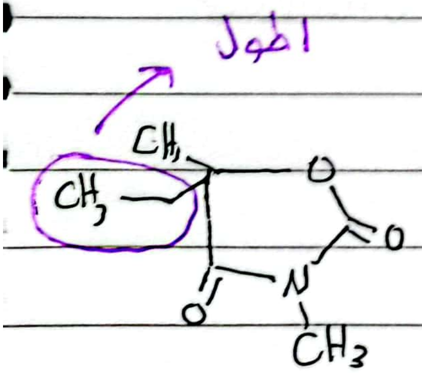
وبالتالي بيستخدم لعلاج (petit-mal seizure) الي هو absence seizures

* هذا الشكل يعتبر very toxic وبصيرلها excreted بوساطة ال urine

* يعتبر prodrugs ~~بص~~ بصيرلها N-methylathion وبتحول ~~3~~ إلى dimethadione

* بعمل (Ca⁺² channel Blocker) وبالتالي هو Anti-absence seizure

• معلومة لبتش Toxic لانو بقعد بالجسم فترة طويلة وبالتالي تأثيروا بطول بالجسم



~~parat~~ paramethadione

ايضًا بصيرلها (N-dealkylated) لانو prodrugs

Subject Date No.

Trimethadion ⇒ half lives 24 hr

dimethodion ⇒ half lives (6-13 Day)

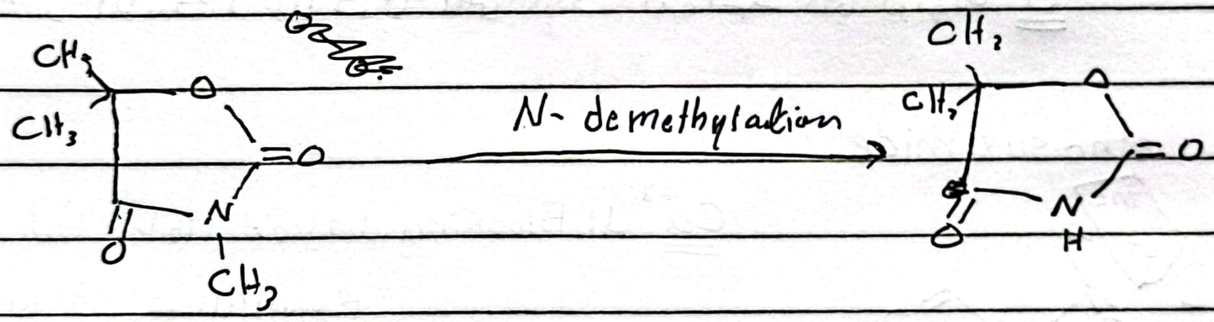
وبالتالي زي ما حكينا إله Toxicity عالية ....

هو ما بستخدم اليوم الكثير

لأنو بسبب aplastic anemia

وأيضًا بعمل bone marrow depression

metabolism

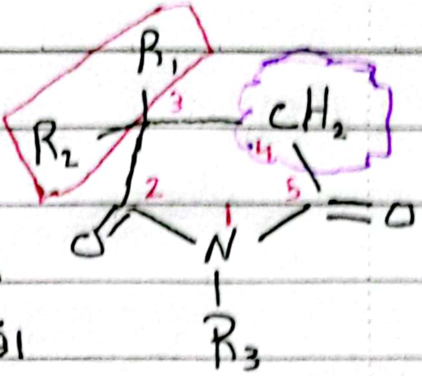


CH_3
CH_3
O
=O
N
O
CH_3
N- demethylation
CH_3
CH_3
O
=O
N
H
O

Trimethadion dimethadion

اقتطام هذا المواد سريع ✓

D. Succinimides

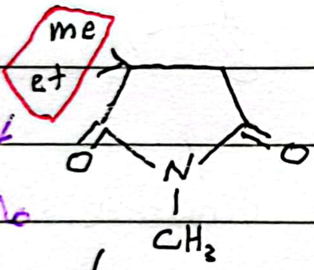


طبعًا يعتبر هذا الدواء شكل بشبه ال (oxazolidinedion)
اقل toxicisity منو

* بختلف عنو باستبدال (O ⟶ CH_2)

* ايضًا (ملاحظة خاصة) ⟵ وجود التفرع (B_1 و B_2) على الكربونة رقم 3
عكس الاشكال الاخرى التي كانت تتواجد على كربونة 5

ethosuximide



لاحظنا
ما في pb
او alkyl
طويلة
✓

* طبعًا عملوا انو بعمل ال Blocking لل Ca^{+2}
او قنوات الكالسيوم

* وبالتالي بتقلل excaitabilty لل (thalmic neuron)
المرتبطة بحالات ال absence seizure (petit mal)

1) more effective and less toxic than trimethadion for petit mal

2) bioisostere of Hydantion and oxazolindinid

[11] Miscellaneous Antiepileptic Drugs

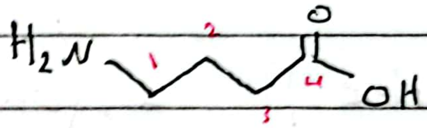
1. Valporic acid (Depakin)

* حكينا احنا انو الـ epilepsy هو عبارة عن نشاط زائد الـ (neorotransmiter)
وانه الـ GABA بستخدم عشان نقلل من حالة الـ stimulation

* طيب كيف بنحافظ على الـ GABA ونزيدها ←

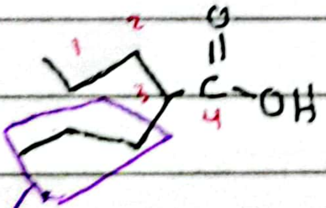
1) increase GABA release
2) inhipite GABA reuptake
3) inhipite GABA metabolism

طبقًا الـ GABA بصيرلوا metabolism و بتكسر بوساطة
GABA transaminase ← انزيم



* وبالتالي عشان نمنع عملية التكسير بدنا ادوية بتشبه GABA
عشان هي اللي تتكسر مش الـ GABA

* طيب لازم يكون الدواء المستخدم more lipophilic ↑ عشان الانزيم
يرتبط فيه بشكل اسهل ،

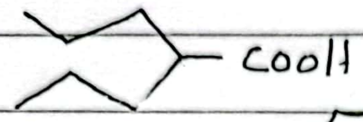


Valporic Acid

يشبه الـ GABA يحتوي على 4 كربونات ←
وعلى C_4 في COOH

عشان نزود الـ lipophisity و تتجنب اكثر للانزيم

Valproic Acid



* بيعمل Block لل Na^+ channel

* بزيد من inhipatory GABA
وبقلل ال reaptake للو

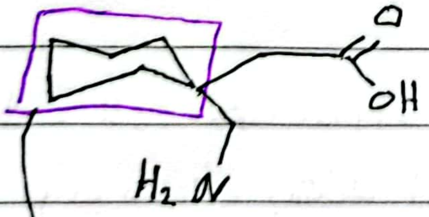
بيصيرلوا metabolism بوساطة ω و ω-1 oxidation

يستخدم هذا الدواء لل absence seizure
وممكن ايضاً لل grand.mal

* في عنا سلايد 32 بوضح كل دواء وشو نوع ال seizures
الي ممكن يعالجها .... ✓

كمان عنا ادوية ايضاً مثل (Gabapentine) وال (Vigabutarine)
ايضاً بزيدوا من وجود ال GABA

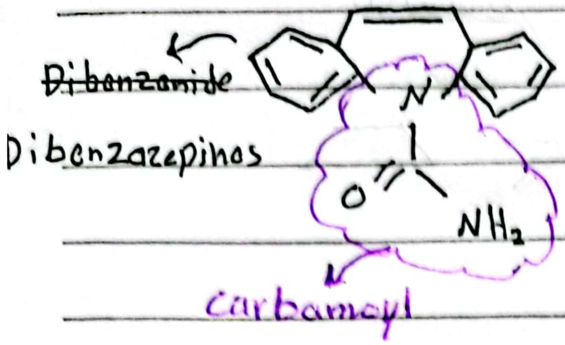
Gabapentine



بشبه ال GABA شكلاً

more lipophilic than Valproic Acid

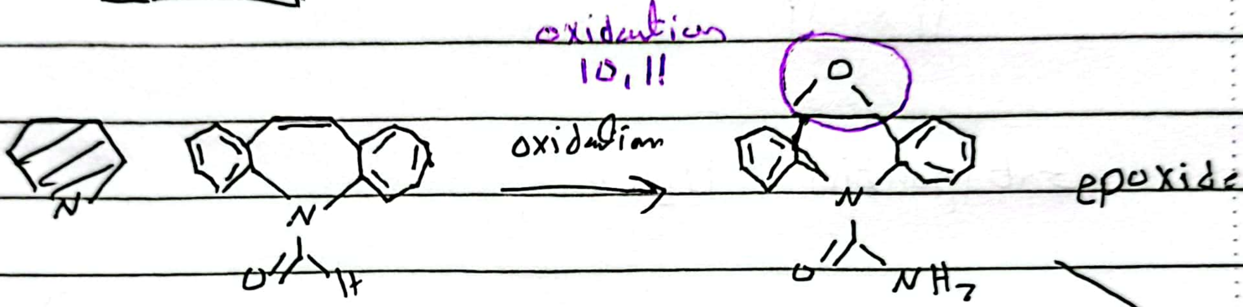
2. carbamezepine (tegretol)


~~Dibenzamide~~
Dibenzazepines
N
O
NH2
carbamoyl

* يحتوي على (2phenyl ring) مرتبطة
بـ ethylene Bridges

وبالتالي بيستخدم لعلاج Tonic clonic

بصيرلوا metabolism, بيتحول إلى **epoxide**

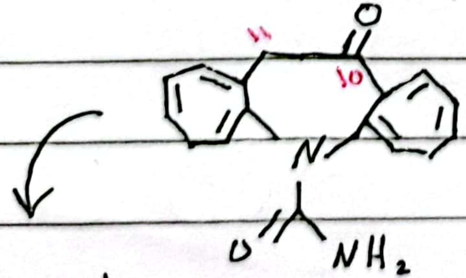

oxidation
10,11
oxidation
N
O
H
N
O
NH2
epoxide

بيعتبر epoxide فعال لكن Toxic بيسبب 1) Apilstic Anemia
2) Bone marrow depression و

10, 11 epoxide ← بين الكاربون 10و 11

3. Oxacarbazepine

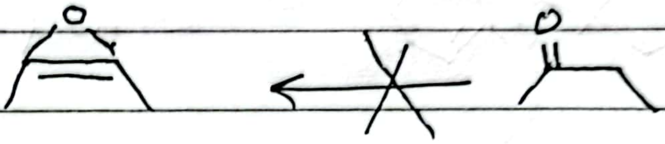
← شلنا double Bond كانت نوع الالكين
بصيرلوا oxidation بشكل سريع
وبكون الـ epoxide الي بعتبر toxic


11
O
10
N
O
NH2

ما بصيرلوا epoxidation

واستبدلنا الـ 11 double Bond ← بكاربونيل

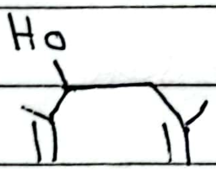
ومعلومة أخذناها بالعضوية انو
الالدهايد ما بتحول الى الكيتن (صعب جداً)



ما بكون 10,11 epoxide

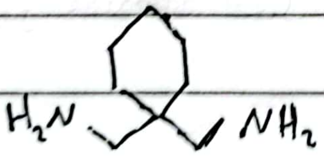
oxacarbazepine (Trileptal)

بيصيرلوا metabolism ويتحول إلى



حكينا Gabapantin

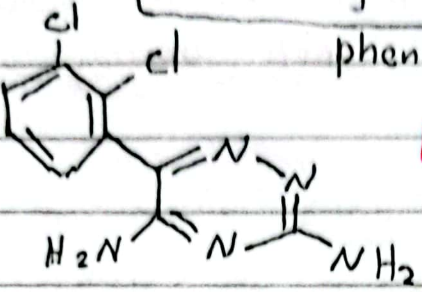
→ GABA analogus (بزيد من ال GABA inhipitory)



بيشبه ال GABA كما شرحنا

* Noval Broad - spectrum Anticonvulsants

Lamotriqine



phenyltriazine class

يستخدم لعلاج partial seizure

moA

1) بعمل Blocked Na^+ channel

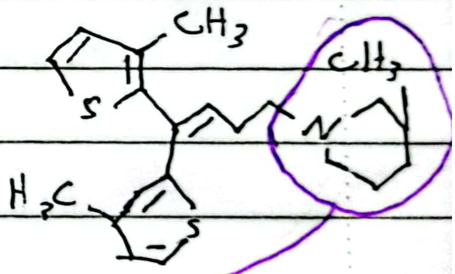
2) بعمل تثبيط لل Ca^+ channel و افراز ال (glutamate)

at high threshold

---

* Anticonvulasants Acts as selective molecular Target

Gabitril inhipite GABA reuptake



هذا حمض ال Nipecotic acid بعمل (تثبيط لل GABA reuptake)

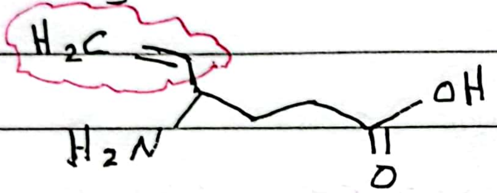
~~ايضا~~ هذا:

ايضا هذا الحمض يفشل في عبور BBB اذا اخذناه بشكل

orally وتذ وبالتالي يعطى inj

لانو الو درجة تأين عالية ↑

Vigabatrine



* هذا الدواء يعتبر جديد من نوع
ال GABA analog

* وبالتالي هذا الدواء يحتوي على alkene group يعمل على تثبيط عمل
ال (GABA-T) الي يستخدم في عملية ال metabolism
لل GABA وبتالي يزيد من كمية ال GABA بال CNS

* يستخدم هذا الدواء كـ monotherapy للرضع الي عندهم
infant spasms (IS) وللكبار في حالات ال partial seizure

* orally absorbed
and wiedly destrubuted throught the Body
elimonauted primary through renal. ✓

تم بحمد الله