

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991428** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.12.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/19* (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/515 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ БЛОКАТОР
КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ Т-ТИПА**

(31) **PCT/EP2016/081455**

(32) **2016.12.16**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2017/082981**

(87) **WO 2018/109152 2018.06.21**

(71) Заявитель:
**ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(СН)**

(72) Изобретатель:
Кесслер Мелани, Рох Катрин (СН)

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей первое активное вещество, которое представляет собой N-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1Н-пирозол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметилциклопропил)фенил]ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль и второе активное вещество, обладающее противозипелитическим действием, или его фармацевтически приемлемую соль.

A1

201991428

201991428

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ БЛОКАТОР
КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ Т-ТИПА

5

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей первое активное вещество, которое представляет собой N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль и второе активное вещество, обладающее противоэпилептическим действием или его фармацевтически приемлемую соль.

10

Эпилепсия представляет собой заболевание головного мозга, характеризующееся устойчивой предрасположенностью к возникновению приступов и нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния (Berg AT et al. (2011) New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century [Новые концепции в классификации видов эпилепсии: вхождение в 21-й век]. *Epilepsia* 52:1058–1062; Berg AT et al. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology [Пересмотренная терминология и концепции по систематизации приступов и видов эпилепсии: доклад Комиссии по классификации и терминологии], 2005–2009. *Epilepsia* 51:676–685). Пациенты с эпилепсией испытывают периодические спонтанные приступы, которые могут представлять собой различные фенотипы, начиная от легких кратковременных нарушений внимания или подергивания мышц до тяжелых и длительных судорог. Приступы представляют собой кратковременные события вследствие ненормальной, чрезмерной или синхронной активности нейронов в головном мозге. Их классифицируют как фокальные приступы, когда они остаются ограниченными сетями в одном полушарии или как генерализованные (абсанс, миоклонические, тонико-клонические, тонические и атонические) приступы, когда они быстро затрагивают двусторонне распределенные сети.

15

20

25

30

Противоэпилептические лекарственные средства (ПЭП) направлены на снижение судорожной активности. Одобренные в настоящее время ПЭП в основном действуют на множественные ионные каналы (Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} или Cl^{-}),

синаптические системы и аминокислотные рецепторы, на нейроны и глиальные клетки. В настоящее время ПЭП назначают главным образом исходя из индивидуального типа(ов) судорог, сопутствующих заболеваний и сопутствующих лекарственных средств (Perucca E et al. (2011) The pharmacological treatment of epilepsy in adults [Фармакологическое лечение эпилепсии у взрослых]. Lancet Neurol 10:446-456; Franco V et al. (2016) Challenges in the clinical development of new antiepileptic drugs [Проблемы в клинической разработке новых противоэпилептических препаратов]. Pharmacol Res 103:95-104), а также учитывают возраст, пол, детородный потенциал. Даже на сегодняшний день не существует надежных инструментов для прогнозирования клинических ответных реакций у отдельного пациента.

Вновь диагностированным пациентам назначают лечение препаратами первой линии (такими как карбамазепин, этосуксимид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, фенитоин, топирамат, вальпроевая кислота или их соли), которые выбирают, исходя из индивидуальных особенностей пациента. Как правило, лечение начинают с низкой дозы, которую повышают в течение периода, который варьируется для каждого лекарственного средства отдельно. Поддерживающую дозу обычно адаптируют для каждого пациента, и она должна быть самой низкой дозой, обеспечивающей отсутствие приступов. Эта начальная выбранная поддерживающая доза может быть увеличена при повторяющихся приступах (Perucca E et al. (2011) The pharmacological treatment of epilepsy in adults. Lancet Neurol 10:446-456). Приблизительно 50% взрослых пациентов с эпилепсией останутся на монотерапии с назначенным первоначальным ПЭП, это означает, что у них отсутствуют приступы без непереносимых побочных эффектов. У остальных 50% лечение требует адаптации, и распространенным вариантом является комбинирование ПЭП. Фармакорезистентные формы эпилепсии составляют около 30% численности населения, страдающего от эпилепсии, и были определены Всемирной противоэпилептической лигой (ILAE) как неспособность добиться отсутствия приступов, несмотря на достаточные испытания по меньшей мере двух правильно выбранных и переносимых схем приема ПЭП, взятых отдельно или в комбинации (Kwan P et al. (2010) Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [Определение фармакорезистентной эпилепсии: согласованное предложение специальной исследовательской группы

Комиссии ILAE по терапевтическим стратегиям]. *Epilepsia* 51:1069-1077).
Большинство пациентов с рефрактерной эпилепсией принимают 2, 3 или 4
разных ПЭП. Поскольку в настоящее время на рынке доступно более 25 ПЭП,
теоретически существует огромное количество возможных комбинаций. Это
5 объясняет рекомендации по рациональной политерапии, то есть комбинации
ПЭП, обладающих различными фармакологическими свойствами (Brodie MJ et
al. (2011) Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter?
[Противоэпилептическая лекарственная терапия: имеет ли значение механизм
действия?] *Epilepsy Behav* 21:331-341; Brodie MJ et al. (2011) Combining
10 antiepileptic drugs - rational polytherapy? [Комбинирование
противоэпилептических препаратов - рациональная политерапия?] *Seizure*
20:369-375; Brodie MJ (2016) Pharmacological Treatment of Drug-Resistant Epilepsy
in Adults: a Practical Guide [Фармакологическое лечение фармакорезистентной
эпилепсии у взрослых: практическое руководство]. *Curr Neurol Neurosci Rep*
15 16:82). В действительности, наиболее успешная комбинированная терапия
наблюдается с лекарственными средствами, имеющими разные механизмы
действия (Stephen LJ et al. (2012) Antiepileptic drug combinations - have newer
agents altered clinical outcomes? [Комбинации противоэпилептических
лекарственных препаратов - у новых средств изменились клинические
20 результаты?] *Epilepsy Res* 98:194-198; Brodie MJ (2016) Pharmacological
Лечения of Drug-Resistant Epilepsy in Adults: a Practical Guide. *Curr Neurol Neurosci Rep*
16:82). Тем не менее, ретроспективный анализ обширной базы данных терапии
ПЭП у пациентов с рефрактерной болезнью показал, что комбинация из более 2
лекарственных средств в большинстве случаев не дает значительных
25 преимуществ пациентам (Poolos NP et al. (2012) Comparative efficacy of
combination drug therapy in refractory epilepsy [Сравнительная эффективность
комбинированной лекарственной терапии при рефрактерной эпилепсии].
Neurology 78:62-68).

Кальций (Ca^{2+}) является важным элементом передачи сигналов в нейронах
30 и его поступление в клетку жестко регулируется двумя основными классами
потенциалуправляемых кальциевых каналов: активируемые высоким
напряжением (HVA; L-, N-, P/Q- и R-типы) и активируемые низким напряжением
(LVA; T-тип) кальциевые каналы (Catterall WA et al. (2005) International Union of
Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-

gated calcium channels [Международный союз фармакологии. XLVIII. Номенклатура и структурно-функциональные связи потенциалуправляемых кальциевых каналов]. *Pharmacol Rev* 57:411-425).

Были описаны три подтипа кальциевых каналов Т-типа с различными электрофизиологическими свойствами: $Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$ и $Ca_v3.3$ (Lee JH et al. (1999) Cloning and expression of a novel member of the low voltage-activated T-type calcium channel family [Клонирование и экспрессия нового члена семейства активируемых низким напряжением кальциевых каналов]. *J Neurosci* 19:1912-1921; Perez-Reyes E (2003) Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels [Молекулярная физиология активируемых низким напряжением кальциевых каналов Т-типа]. *Physiol Rev* 83:117-161). Кальциевые каналы Т-типа широко экспрессируются в головном мозге (Talley EM et al. (1999) Differential distribution of three members of a gene family encoding low voltage-activated (T-type) calcium channels [Дифференциальное распределение трех членов семейства генов, кодирующих активируемые низким напряжением кальциевые каналы (Т-типа)]. *J Neurosci* 19:1895-1911), где они играют важную роль в контроле ритмической нейрональной вспышки и возникающих таламокортикальных колебаний (Cheong E et al. (2014) T-type $Ca(2+)$ channels in absence epilepsy [$Ca(2+)$ каналы Т-типа при абсансной эпилепсии]. *Pflugers Arch* 466:719-734; Lambert RC et al. (2014) The many faces of T-type calcium channels [Многоликие кальциевые каналы Т-типа]. *Pflugers Arch* 466:415-423).

Во время приступов идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ), в частности, абсансных приступов, как у людей, так и у животных, могут наблюдаться аномальные колебания, опосредованные кальциевыми каналами Т-типа (Khosravani H et al. (2006) Voltage-gated calcium channels and idiopathic generalized epilepsies [Потенциалуправляемые кальциевые каналы и идиопатическая генерализованная эпилепсия]. *Physiol Rev* 86:941-966; Zamponi GW et al. (2010) Role of voltage-gated calcium channels in epilepsy. *Pflugers Arch* 460:395-403; Cheong E et al. (2014) T-type $Ca(2+)$ channels in absence epilepsy. *Pflugers Arch* 466:719-734).

В соответствии с этими наблюдениями были выявлены мутации в гене, экспрессирующем подтип $Ca_v3.2$ у пациентов с детской абсансной эпилепсией и другими формами ИГЭ (Khosravani H et al. (2006) Voltage-gated calcium channels and idiopathic generalized epilepsies. *Physiol Rev* 86:941-966; Heron SE et al. (2007)

Extended spectrum of idiopathic generalized epilepsies associated with CACNA1H functional variants [Расширенный спектр идиопатических генерализованных эпилепсий, связанных с функциональными вариантами CACNA1H]. *Ann Neurol* 62:560-568; Zamponi GW et al. (2010) Role of voltage-gated calcium channels in epilepsy [Роль потенциалуправляемых кальциевых каналов в эпилепсии]. *Pflugers Arch* 460:395-403; Eckle VS et al. (2014) Mechanisms by which a CACNA1H mutation in epilepsy patients increases seizure susceptibility [Механизмы, с помощью которых мутация CACNA1H у пациентов с эпилепсией увеличивает восприимчивость к судорогам]. *J Physiol* 592:795-809). Некоторые из этих мутаций увеличивают внутреннюю активность каналов, тогда как другие увеличивают внутриклеточную миграцию каналов к плазматической мембране; большинство мутаций усиливают потоки кальция. Прямым следствием этого является повышенная возбудимость в нейронах, которые проявляют повышенную разрывную активность, тем самым способствуя генерации эпилептиформных разрядов. Несколько моделей грызунов подтверждают важность подтипа канала Ca_v3.2. В генетических моделях крыс спонтанной абсансноподобной эпилепсии (GAERS, Genetic Absence Epilepsy in Rats from Strasbourg [Генетическая абсансная эпилепсия у крыс из Страсбурга]; WAG/Rij), сообщалось о мутации приобретения функции гена Ca_v3.2 (Powell KL et al. (2009)). Точечная мутация кальциевого канала Ca_v3.2 Т-типа оказывает специфичное для сплайс-варианта влияние на функцию и отделяется с экспрессией приступов на полигенной крысиной модели абсансной эпилепсии. *J Neurosci* 29:371-380), так же как и повышенные уровни мРНК Ca_v3.2, и повышенные потоки кальция Т-типа (Tsakiridou E et al. (1995) Selective increase in T-type calcium conductance of reticular thalamic neurons in a rat model of absence epilepsy [Селективное увеличение проводимости кальция Т-типа ретикулярных таламических нейронов в крысиной модели абсансной эпилепсии]. *J Neurosci* 15:3110-3117; Talley EM et al. (2000) Low-voltage-activated calcium channel subunit expression in a genetic model of absence epilepsy in the rat [Экспрессия субъединиц активируемых низким напряжением кальциевых каналов в генетической модели абсансной эпилепсии у крыс]. *Brain Res Mol Brain Res* 75:159-165; Broicher T et al. (2008) Correlation of T-channel coding gene expression, IT, and the low threshold Ca²⁺ spike in the thalamus of a rat model of absence epilepsy [Корреляция экспрессии кодирующего гена Т-канала, IT и

низкопорогового пика Ca^{2+} в таламусе крысиной модели абсансной эпилепсии]. *Mol Cell Neurosci* 39:384-399; Powell KL et al. (2009) Точечная мутация кальциевого канала Т-типа $Ca_v3.2$ оказывает сплайс-вариант-специфическое воздействие на функцию и отделяется с экспрессией приступов на полигенной крысиной модели абсансной эпилепсии. *J Neurosci* 29:371-380). Приобретенные каналопатии с длительными изменениями в таламических каналах $Ca_v3.2$ также были описаны для мышинной модели височной эпилепсии (Graef JD et al. (2009) An acquired channelopathy involving thalamic T-type Ca^{2+} channels after status epilepticus [Приобретенная каналопатия с участием Ca^{2+} каналов Т-типа после эпилептического статуса]. *J Neurosci* 29:4430-4441).

Несколько линий доказательств связывают мутации в подтипе $Ca_v3.1$ с эпилепсией у людей и на моделях животных грызунов. Генетические варианты были обнаружены у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией, еще одной формой ИГЭ (Logy P et al. (2010) Calcium channelopathies in inherited neurological disorders: Relevance to drug screening for aquired channel disorders. [Кальциевые каналопатии при наследственных неврологических расстройствах: Актуальность для скрининга лекарственных средств при приобретенных нарушениях каналов] *IDrugs* 13:467-471). Сверхэкспрессия каналов $Ca_v3.1$ у мышей приводит к частым двусторонним кортикальным приступам (Ernst WL et al. (2009) Генетическое усиление активности таламокортикальной сети за счет повышения альфа-1g-опосредованного активируемого низким напряжением потока кальция вызывает чистую абсансную эпилепсию. *J Neurosci* 29:1615-1625) и нокаутные мыши $Ca_v3.1$ защищены от абсансных приступов (Kim D et al. (2001). Отсутствие вспышки активности таламокортикальных вставочных нейронов и устойчивость к абсансным приступам у мышей, лишенных $Ca(2+)$ каналов альфа (1G) Т-типа. *Neuron* 31:35-45; Song I et al. (2004) Role of the alpha1G T-type calcium channel in spontaneous absence seizures in mutant mice [Роль кальциевого канала альфа1G Т-типа в спонтанных абсансных приступах у мышей-мутантов]. *J Neurosci* 24:5249-5257).

Неожиданным образом было обнаружено, что N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид проявлял синергетический эффект на мышинной модели генерализованных тонико-клонических приступов при введении вместе с существующими ПЭП.

Описание изобретения:

1) В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей первое активное вещество, которое представляет собой N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид (в дальнейшем также упоминается как "СОЕДИНЕНИЕ 1») или его фармацевтически приемлемую соль и второе активное вещество, обладающее противоэпилептическим действием, или его фармацевтически приемлемую соль.

СОЕДИНЕНИЕ 1 представляет собой селективный и перорально доступный тройной блокатор кальциевых каналов Т-типа, то есть СОЕДИНЕНИЕ 1 блокирует три подтипа Ca_v3.1, Ca_v3.2 и Ca_v3.3 кальциевых каналов Т-типа. Было описано, что СОЕДИНЕНИЕ 1 является пригодным для предупреждения/профилактики и/или лечения заболеваний или расстройств, в которые вовлечены Т кальциевые каналы и особенно в лечении эпилепсии (WO 2015/186056). СОЕДИНЕНИЕ 1 может быть получено в соответствии с методикой, раскрытой в WO 2015/186056.

Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает СОЕДИНЕНИЕ 1 в любой форме, включая аморфные, а также кристаллические формы СОЕДИНЕНИЯ 1. Далее следует понимать, что кристаллические формы СОЕДИНЕНИЯ 1 охватывают все типы кристаллических форм СОЕДИНЕНИЯ 1, включая полиморфы простой молекулы, сольваты и гидраты, молекулярные соли и сокристаллы (когда одна и та же молекула может быть совместно кристаллизована с различными средствами для образования сокристаллов) при условии, что они пригодны для фармацевтического введения.

2) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей 5H-добензо[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), (*RS*)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (*S*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 10,11-дигидро-10-оксо-5H-добенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту), N-(5-сульфамоил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (Ацетазоламид), (*2S*)-2-[(*4R*)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-фенил-

1,5-бензодиазепин-2,4-дион (Клобазам), 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам), (*S*)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5*H*-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Эсликарбазепина ацетат), (3-карбамоилокси-2-фенилпропил) карбамат (Фелбамат), 1-(аминометил)циклогексануксусную кислоту (Габапентин), (*R*)-2-ацетамидо-*N*-бензил-3-метоксипропанамид (Лакосамид), 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'*H*)-он (Перампанел), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-2,4,6-трион (Фенобарбитал), 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (Фенитоин), 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (Пирацетам), (*3S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту (Прегабалин), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-4,6-дион (Примидон), этил (2-амино-4-((4-фторбензил)амино)фенил)карбамат (Ретигабин), 1-(2,6-дифторбензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (Руфинамид), (*RS*)-(*E*)-4,4-диметил-1-[3,4(метилendioкси)-фенил]-1-пентен-3-ол (Стирипентол), (*3R*)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновую кислоту (Тиагабин), 2,3:4,5-бис-*O*-(1-метилэтилиден)- β -*D*-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат), (*RS*)-4-аминогекс-5-еновую кислоту (Вигабатрин) и бензо[*d*]изоксазол-3-илметансульфонамид (Зонисамид); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

Карбамазепин (5*H*-дибензо[*b,f*]азепин-5-карбоксамид) описан как эффективный для лечения фокальных приступов и тонико-клонических приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Карбамазепин, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки, жевательные таблетки, суспензии и суппозитории; таблетки также доступны в форме пролонгированного высвобождения. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 600 до 2000 мг и, как правило, вводится за 2 - 4 приема. Карбамазепин может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в US 2,948,718.

(*RS*)-3-Этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид) описан как эффективный для лечения абсансных приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Этосуксимид, доступны в различных лекарственных формах, таких как капсулы или сиропы. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 750 до 1500 мг и, как правило, вводится за 2 или 3 приема. Этосуксимид может быть получен в соответствии с методиками, известными из

уровня техники, например, как описано в Sircar SSG (1927), J. Chem. Soc. 1252-1256.

6-(2,3-Дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин) описан как эффективный для лечения фокальных приступов и тонико-клонических приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Ламотриджин, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки и диспергируемые таблетки. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 100 до 400 мг и обычно вводится за 1 или 2 приема. Ламотриджин может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в EP 0021121.

(S)-2-(2-Оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам) описан как эффективный для лечения фокальных приступов, тонико-клонических и миоклонических приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Леветирацетам, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки и пероральные растворы. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 1000 до 3000 мг и, как правило, вводится за 2 приема. Леветирацетам может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в US 4,943,639.

10,11-Дигидро-10-оксо-5H-добенз[b,f]азепин-5-карбоксамид (Оскарбазепин) описан как эффективный для лечения фокальных приступов и вторично-генерализованных приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Оскарбазепин, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки и пероральные суспензии. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 1200 до 2400 мг и, как правило, вводится за 2 или 3 приема. Оскарбазепин может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в US 3,642,775.

2-Пропилпентановая кислота (Вальпроевая кислота) описана как эффективная для лечения фокальных приступов, тонико-клонических приступов и абсансных приступов. Разумеется, что вальпроат натрия представляет собой предпочтительную фармацевтически приемлемую соль вальпроевой кислоты. Кроме того, понятно, что любая ссылка на «вальпроевую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль» относится к вальпроевой кислоте, к фармацевтически приемлемой соли вальпроевой кислоты (в особенности вальпроату натрия) и к смеси вальпроевой кислоты и фармацевтически

приемлемой соли вальпроевой кислоты, такой как в особенности смесь вальпроевой кислоты и вальпроата натрия (а именно смесь в 1:1 молярном соотношении: дивалпроекс натрия, вальпроат полунатрия). Фармацевтические композиции, содержащие вальпроевую кислоту и/или вальпроат натрия, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки, 5 измельчаемые таблетки, жидкости и сиропы; таблетки и гранулы также доступны в форме пролонгированного высвобождения. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 400 до 2000 мг и обычно вводится за 1 или 2 приема. Вальпроевая кислота и вальпроат натрия может быть получен 10 в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в EP 0835859.

N-(5-Сульфамойл-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (Ацетазоламид) описан как эффективный для лечения фокальных приступов, тонико-клонических приступов и абсансных приступов. Фармацевтические композиции, содержащие 15 ацетазоламид, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки и порошки; капсулы доступны в форме пролонгированного высвобождения. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 250 до 1000 мг и, как правило, вводится за 2 или 3 приема. Ацетазоламид может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, 20 как описано в US 2,554,816.

(2*S*)-2-[(4*R*)-2-Оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид (Бриварацетам) описан как эффективный для лечения фокальных приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Бриварацетам, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки и растворы. Средняя общая доза, вводимая в сутки 25 для взрослых, составляет от 50 до 200 мг и, как правило, вводится за 2 приема. Бриварацетам может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в Kenda VM et al. (2004), J. Med. Chem., 47, 530-549.

7-Хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-дион (Клобазам) описан как 30 эффективный для лечения фокальных приступов и тонико-клонических приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Клобазам, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки и суспензии. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 20 до 60 мг и обычно вводится за 1 или 2 приема. Клобазам может быть получен в соответствии с

методиками, известными из уровня техники, например, как описано в US 3,984,398.

5-(2-Хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам) описан как эффективный для лечения фокальных приступов, 5 тонико-клонических приступов, миоклонических приступов и абсансных приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Клоназепам, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки и растворы. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 1 до 4 мг и, как правило, вводится за 2 приема. Клоназепам может быть получен в соответствии 10 с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в US 3,121,076.

(S)-10-Ацетокси-10,11-дигидро-5H-дибенз[b,f]азепин-5-карбоксамид (Эсликарбазепина ацетат) описан как эффективный для лечения фокальных 15 приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Эсликарбазепина ацетат, доступны в виде таблеток. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 800 до 1200 мг и обычно вводится за 1 прием. Эсликарбазепина ацетат может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в WO 2007/012793.

(3-Карбамоилокси-2-фенилпропил) карбамат (Фелбамат) описан как 20 эффективный для лечения фокальных приступов и тонико-клонических приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Фелбамат, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки и суспензии. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 1200 до 3600 мг и обычно вводят за 3 или 4 приема. Фелбамат может быть получен в соответствии 25 с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в US 2,884,444.

1-(Аминометил)циклогексануксусная кислота (Габапентин) описан как 30 эффективный для лечения фокальных приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Габапентин, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы и растворы. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 1800 до 3600 мг и как правило, вводится за 3 приема. Габапентин может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в US 4,024,175.

(*R*)-2-Ацетамидо-*N*-бензил-3-метоксипропанами́д (Лакосамид) описан как эффективный для лечения фокальных приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Лакосамид, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки, растворы и сиропы. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 200 до 400 мг и обычно вводится за 2 приема. Лакосамид может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в Choi D et al. (1996), J. Med. Chem., 39, 1907-1916.

5'-(2-Цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипириди́нил-6'(1'Н)-о́н (Перампанел) описан как эффективный для лечения фокальных приступов и тонико-клонических приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Перампанел, доступны в виде таблеток. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 4 до 12 мг и обычно вводится за 1 прием. Перампанел может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в Hibi S et al. (2012), J. Med. Chem., 55(23), 10584-10600.

5-Этил-5-фенил-1,3-диазина́н-2,4,6-трио́н (Фенобарбитал) описан как эффективный для лечения фокальных приступов и тонико-клонических приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Фенобарбитал доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки и растворы. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 30 до 180 мг и, как правило, вводится за 2 приема. Фенобарбитал может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в US 1,025,872.

5,5-Дифенилимидазоли́дин-2,4-дио́н (Фенитоин) описан как эффективный для лечения фокальных приступов и тонико-клонических приступов. Понятно, что Фенитоин натрия представляет собой предпочтительную фармацевтически приемлемую соль Фенитоина. Кроме того, понятно, что любая ссылка на "Фенитоин или его фармацевтически приемлемую соль" относится к Фенитоину и к фармацевтически приемлемой соли Фенитоина (в особенности Фенитоин натрия). Фармацевтические композиции, содержащие Фенитоин или Фенитоин натрия, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки, жевательные таблетки, капсулы, растворы и суспензии. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 150 до 500 мг и обычно вводится

за 1 или 2 приема. Фенитоин может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в US 2,409,754.

5 2-(2-Оксопирролидин-1-ил)ацетамид (Пирацетам) описан как эффективный для лечения миоклонических приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Пирацетам, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки и растворы. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 7,2 до 24 мг и, как правило, вводится за 2 или 3 приема. Пирацетам может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в US 3,459,738.

10 (3S)-3-(Аминометил)-5-метилгексановая кислота (Прегабалин) описан как эффективный для лечения фокальных приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Прегабалин, доступны в различных лекарственных формах, таких как капсулы и растворы. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 300 до 600 мг и, как правило, вводится за 2 приема.
15 Прегабалин может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в Hoekstra et al., Org. Process Res. Dev. 1997, 1, 26-38.

20 5-Этил-5-фенил-1,3-дiazинан-4,6-дион (Примидон) описан как эффективный для лечения фокальных приступов и тонико-клонических приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Примидон, доступны в виде таблеток. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 500 до 1500 мг и, как правило, вводится за 2 - 4 приема. Примидон может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в GB 1597796.

25 Этил-(2-амино-4-((4-фторбензил)амино)фенил)карбамат (Ретигабин) описан как эффективный для лечения фокальных приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Ретигабин, доступны в виде таблеток. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 900 до 1200 мг и как правило, вводится за 3 приема. Ретигабин может быть получен в соответствии с
30 методиками, известными из уровня техники, например, как описано в US 5384330 или в WO 2012/098075.

1-(2,6-Дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (Руфинамид) описан как эффективный для лечения приступов, связанных с синдромом Леннокса-Гасто. Фармацевтические композиции, содержащие Руфинамид доступны в

различных лекарственных формах, таких как таблетки и суспензии. Средняя
общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 200 до 3600 мг и, как
правило, вводится за 2 приема. Руфинамид может быть получен в соответствии с
методиками, известными из уровня техники, например, как описано в US
5 4789680.

(*RS*)-(*E*)-4,4-Диметил-1-[3,4(метилendioкси)-фенил]-1-пентен-3-ол
(Стирипентол) описан как эффективный для лечения тонико-клонических
приступов при тяжелой миоклонической эпилепсии у младенцев (SMEI или
синдром Драве). Фармацевтические композиции, содержащие Стирипентол
10 доступны в различных лекарственных формах, таких как капсулы и порошки.
Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет до 50 мг/кг и,
как правило, вводится за 2 или 3 приема. Стирипентол может быть получен в
соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как
описано в DE 2308494.

(*3R*)-1-[4,4-Бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновая
кислота (Тиагабин) описан как эффективный для лечения фокальных приступов.
Понятно, что гидрохлорид (*3R*)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-
пиперидинкарбоновой кислоты является предпочтительной фармацевтически
приемлемой солью Тиагабина. Кроме того, понятно, что любая ссылка на "*(3R)*-
20 1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновую кислоту
или ее фармацевтически приемлемую соль" относится к (*3R*)-1-[4,4-бис(3-метил-
2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновой кислоте и к фармацевтически
приемлемой соли (*3R*)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-
пиперидинкарбоновой кислоты (в особенности гидрохлориду (*3R*)-1-[4,4-бис(3-
25 метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновой кислоты).
Фармацевтические композиции, содержащие (*3R*)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-
3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновую кислоту и/или гидрохлорид (*3R*)-1-[4,4-
бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновой кислоты доступны
в виде таблеток. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет
30 от 30 до 45 мг и как правило вводится за 1-3 приема. (*3R*)-1-[4,4-Бис(3-метил-2-
тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновая кислота и гидрохлорид (*3R*)-1-
[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновой кислоты
может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня

техники, например, как описано в Andersen et al., J. Med. Chem. 1993, 36(12), 1716.

2,3:4,5-Бис-О-(1-метилэтилиден)-β-D-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат) описан как эффективный для лечения фокальных приступов и тонико-клонических приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Топирамат, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки и капсулы. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 200 до 400 мг и, как правило, вводится за 2 приема. Топирамат может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в Maryanoff et al., J. Med. Chem. 1987, 30(5), 880.

(RS)-4-Аминогекс-5-еновая кислота (Вигабатрин) описан как эффективный для лечения фокальных приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Вигабатрин, доступны в различных лекарственных формах, таких как таблетки и гранулы. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 1000 до 4000 мг и обычно вводится за 1 или 2 приема. Вигабатрин может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в EP 0427197.

Бензо[d]изоксазол-3-илметансульфонамид (Зонисамид) описан как эффективный для лечения фокальных приступов. Фармацевтические композиции, содержащие Зонисамид, доступны в виде капсул. Средняя общая доза, вводимая в сутки для взрослых, составляет от 300 до 500 мг и обычно вводится за 1 или 2 приема. Зонисамид может быть получен в соответствии с методиками, известными из уровня техники, например, как описано в Uno et al., J. Med. Chem. 1979, 22(2), 180.

3) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей 5H-добензо[b,f]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 10,11-дигидро-10-оксо-5H-добенз[b,f]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту), 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (Фенитоин) и 2,3:4,5-бис-О-(1-метилэтилиден)-

β -D-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

4) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей 5H-дибензо[b,f]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 10,11-дигидро-10-оксо-5H-дибенз[b,f]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин) и 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

5) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей 5H-дибензо[b,f]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), 10,11-дигидро-10-оксо-5H-дибенз[b,f]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту), 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-дион (Клобазам), 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам), 5-этил-5-фенил-1,3-диазинан-2,4,6-трион (Фенобарбитал), 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (Фенитоин), 5-этил-5-фенил-1,3-диазинан-4,6-дион (Примидон), 2,3:4,5-бис-О-(1-метилэтилиден)- β -D-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат) и бензо[d]изоксазол-3-илметансульфонамид (Зонисамид); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

6) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту) и 2,3:4,5-бис-О-(1-метилэтилиден)- β -D-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

7) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей (*RS*)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин) и 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

8) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей 5*H*-дибензо[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), 10,11-дигидро-10-оксо-5*H*-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту), 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-дион (Клобазам), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-2,4,6-трион (Фенобарбитал), 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (Фенитоин), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-4,6-дион (Примидон), 2,3:4,5-бис-*O*-(1-метилэтилиден)- β -*D*-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат) и бензо[*d*]изоксазол-3-илметансульфонамид (Зонисамид); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

9) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту) и 2,3:4,5-бис-*O*-(1-метилэтилиден)- β -*D*-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

10) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей (*RS*)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (*S*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту) и 5-(2-

хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

5 11) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей (*RS*)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид) и 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

10 12) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей 5*H*-дибензо[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), (*S*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 10,11-дигидро-10-оксо-5*H*-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Оксакарбазепин), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту),
15 (*2S*)-2-[(*4R*)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-дион (Клобазам), (*S*)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5*H*-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Эсликарбазепина ацетат), 1-(аминометил)циклогексануксусную кислоту (Габапентин), (*R*)-2-ацетамидо-*N*-бензил-3-метоксипропанамид (Лакосамид), 5'-
20 (2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'*H*)-он (Перампанел), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-2,4,6-трион (Фенобарбитал), 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (Фенитоин), (*3S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту (Прегабалин), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-4,6-дион (Примидон), этил (2-амино-4-((4-фторбензил)амино)фенил)карбамат (Ретигабин), 1-(2,6-дифторбензил)-1*H*-
25 1,2,3-триазол-4-карбоксамид (Руфинамид), (*3R*)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновую кислоту (Тиагабин), 2,3:4,5-бис-*O*-(1-метилэтилиден)- β -*D*-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат), (*RS*)-4-аминогекс-5-еновая кислота (Вигабатрин) и бензо[*d*]изоксазол-3-илметансульфонамид (Зонисамид); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных
30 выше.

13) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей 5*H*-дибензо[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), (*S*)-2-(2-оксопирролидин-1-

ил)бутанамид (Леветирацетам), 10,11-дигидро-10-оксо-5*H*-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту), (*S*)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5*H*-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Эсликарбазепина ацетат), 1-(аминометил)циклогексануксусную кислоту (Габапентин), (*R*)-2-ацетамидо-*N*-бензил-3-метоксипропанамид (Лакосамид), 5-этил-5-фенил-1,3-диазинан-2,4,6-трион (Фенобарбитал), 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (Фенитоин), (*3S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту (Прегабалин), 5-этил-5-фенил-1,3-диазинан-4,6-дион (Примидон), 1-(2,6-дифторбензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (Руфинамид), (*3R*)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновую кислоту (Тиагабин), 2,3:4,5-бис-*O*-(1-метилэтилиден)- β -*D*-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат) и бензо[*d*]изоксазол-3-илметансульфонамид (Зонисамид); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

14) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей 5*H*-добензо[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), (*S*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 10,11-дигидро-10-оксо-5*H*-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин) и 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

15) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей 5*H*-добензо[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), 10,11-дигидро-10-оксо-5*H*-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту) и 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (Фенитоин); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

16) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту), 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам), 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид

(Пирацетам) и 2,3:4,5-бис-О-(1-метилэтилиден)- β -D-фруктопиранозы сульфат (Топирамат); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

5 17) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей (*S*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам) и 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту); или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

10 18) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой 5*H*-добензо[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин) или его фармацевтически приемлемую соль.

15 19) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой (*RS*)-3-этил-3-метилпирролидин-2,5-дион (Этосуксимид) или его фармацевтически приемлемую соль.

20 20) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин) или его фармацевтически приемлемую соль.

25 21) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой (*S*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам) или его фармацевтически приемлемую соль.

30 22) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой 10,11-дигидро-10-оксо-5*H*-добенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин) или его фармацевтически приемлемую соль.

23) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в

которой второе активное вещество представляет собой 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту) или ее фармацевтически приемлемую соль.

24) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой *N*-(5-сульфамоил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (Ацетазоламид) или его фармацевтически приемлемую соль.

25) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой (2*S*)-2-[(4*R*)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид (Бриварацетам) или его фармацевтически приемлемую соль.

26) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-дион (Клобазам) или его фармацевтически приемлемую соль.

27) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам) или его фармацевтически приемлемую соль.

28) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой (*S*)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5*H*-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Эсликарбазепина ацетат) или его фармацевтически приемлемую соль.

29) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой (3-карбамоилокси-2-фенилпропил) карбамат (Фелбамат) или его фармацевтически приемлемую соль.

30) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой 1-

(аминометил)циклогексануксусная кислота (Габапентин) или его фармацевтически приемлемую соль.

31) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой (*R*)-2-ацетиамидо-*N*-бензил-3-метоксипропанамид (Лакосамид) или его фармацевтически приемлемую соль.

32) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'Н)-он (Перампанел) или его фармацевтически приемлемую соль.

33) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-2,4,6-трион (Фенобарбитал) или его фармацевтически приемлемую соль.

34) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (Фенитоин) или его фармацевтически приемлемую соль.

35) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетиамид (Пирацетам) или его фармацевтически приемлемую соль.

36) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой (3*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота (Прегабалин) или его фармацевтически приемлемую соль.

37) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в

которой второе активное вещество представляет собой 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-4,6-дион (Примидон) или его фармацевтически приемлемую соль.

38) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой этил (2-амино-4-((4-фторбензил)амино)фенил)карбамат (Ретигабин) или его фармацевтически приемлемую соль.

39) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой 1-(2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (Руфинамид) или его фармацевтически приемлемую соль.

40) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой (RS)-(E)-4,4-диметил-1-[3,4(метилendioкси)-фенил]-1-пентен-3-ол (Стирипентол) или его фармацевтически приемлемую соль.

41) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой (3R)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновая кислота (Тиагабин) или его фармацевтически приемлемую соль.

42) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой 2,3:4,5-бис-О-(1-метилэтилиден)-β-D-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат) или его фармацевтически приемлемую соль.

43) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой второе активное вещество представляет собой (RS)-4-аминогекс-5-еновая кислота (Вигабатрин) или его фармацевтически приемлемую соль.

44) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в

которой второе активное вещество представляет собой бензо[d]изоксазол-3-илметансульфонамид (Зонисамид) или его фармацевтически приемлемую соль.

5 45) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с одним из вариантов осуществления от 1) до 44), в которой первое и второе активное вещество содержатся в одной фармацевтической композиции.

10 В конкретном случае варианта осуществления 45), где одно активное вещество вводят чаще, чем другое активное вещество, только одно или несколько (до количества введений для реже вводимого активного вещества) фармацевтических композиций, необходимых в сутки будут содержать оба, первое и второе активное вещество. Например, когда одно из двух активных веществ вводят один раз в сутки, а другое активное вещество другой два раза в сутки, то только одна из двух фармацевтических композиций, необходимых в сутки, будет содержать как первое, так и второе активное вещество, тогда как
15 другая будет содержать только активное вещество, которое вводят два раза в сутки.

Кроме того, в случае фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 45), в которой первое и/или второе активное вещество вводят в соответствии с режимом повышения дозы, то фармацевтические
20 композиции, необходимые для повышения дозы, будут содержать количества активного вещества, требуемые для различных этапов режима повышения дозы.

46) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления от 1) до 44), в которой первое и второе активное вещество
25 содержатся в отдельных фармацевтических композициях.

В случае, когда первое и второе активное вещество содержатся в отдельных фармацевтических композициях, то можно вводить одновременно, последовательно или отдельно; предпочтительно отдельные фармацевтические композиции вводят одновременно или последовательно, в особенности
30 последовательно. В случае, когда первое активное вещество вводят, например, один раз в сутки, а второе активное вещество два раза в сутки, то отдельные фармацевтические композиции предпочтительно вводят один раз в сутки одновременно или последовательно, в особенности последовательно. Если вводить последовательно или отдельно, то разделенные фармацевтические

композиции могут быть введены в том или ином порядке. Количество введений в сутки может быть одинаковым или различным для отдельных фармацевтических композиций. Например, одну фармацевтическую композицию можно вводить два раза в сутки, а другую фармацевтическую композицию можно вводить один или два раза в сутки. Предпочтительно фармацевтическую композицию, содержащую СОЕДИНЕНИЕ 1, вводят один раз в сутки, а фармацевтическую композицию, содержащую второе активное вещество, вводят один, два или три раза в сутки (наиболее предпочтительно один или два раза в сутки). Кроме того, отдельные фармацевтические композиции можно вводить одним и тем же или разными путями введения, предпочтительно одним и тем же путем введения. Наиболее предпочтительно отдельные фармацевтические композиции вводят перорально. Первое и/или второе активное вещество может быть введено независимо друг от друга в соответствии с режимом повышения дозы до соответствующей поддерживающей дозы; фармацевтические композиции, содержащие первое и/или второе активное вещество, необходимые для повышения дозы, будут содержать количества активного вещества, необходимые для различных этапов режима повышения дозы.

47) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления от 1) до 46) для применения в качестве лекарственного средства.

48) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления от 1) до 46) для применения в предупреждении/профилактике и/или лечения заболевания или расстройства, связанного с дисфункцией кальциевых каналов Т-типа (а именно заболевания или расстройства, при которых показана блокада кальциевых каналов Т-типа подтипов $Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$ и/или $Ca_v3.3$).

49) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления от 1) до 46) для применения в предупреждении/профилактике и/или лечения эпилепсии (а именно идиопатической генерализованной эпилепсии).

50) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов

осуществления от 1) до 46) для применения в предупреждении/профилактике и/или лечения фокальных и/или генерализованных приступов.

51) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления от 1) до 46) для применения в предупреждении/профилактике и/или лечения фокальных, тонических, клонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических и/или атонических приступов.

52) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления от 1) до 46) для применения в предупреждении/профилактике и/или лечения тонико-клонических, абсансов, миоклонических и/или атонических приступов.

53) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления от 1) до 46) для применения в предупреждении/профилактике и/или лечения тонико-клонических и/или абсансных приступов.

54) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления от 1) до 46) для применения в предупреждении/профилактике и/или лечения тонико-клонических приступов.

55) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления от 1) до 46) для применения в предупреждении/профилактике и/или лечения абсансных приступов.

Термин «эпилепсия» описывает рецидивирующие неспровоцированные приступы, причем термин «приступ» относится к чрезмерной и/или гиперсинхронной электрической активности нейронов. Разные типы «приступов» описаны, например, в Berg et al., *Epilepsia*. 2010; 51(4): 676-685, который тем самым включен в настоящую заявку посредством ссылки.

Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения/профилактики и/или лечения заболевания или расстройства, перечисленного в любом из вариантов осуществления от 48) до 55), включающему в себя введение нуждающемуся в этом субъекту (предпочтительно человеческому субъекту), фармацевтически активного

количества фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления от 1) до 46).

56) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующего начала, N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель, причем фармацевтическую композицию вводят в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей в качестве действующего начала, 5H-дибензо[b,f]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 10,11-дигидро-10-оксо-5H-дибенз[b,f]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту), N-(5-сульфамоил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (Ацетазоламид), (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-дион (Клобазам), 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам), (S)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5H-дибенз[b,f]азепин-5-карбоксамид (Эсликарбазепина ацетат), (3-карбамоилокси-2-фенилпропил) карбамат (Фелбамат), 1-(аминометил)циклогексануксусная кислота (Габапентин), (R)-2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропанамид (Лакосамид), 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'H)-он (Перампанел), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-2,4,6-трион (Фенобарбитал), 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (Фенитоин), 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (Пирацетам), (3S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота (Прегабалин), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-4,6-дион (Примидон), этил (2-амино-4-((4-фторбензил)амино)фенил)карбамат (Ретигабин), 1-(2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (Руфинамид), (RS)-(E)-4,4-диметил-1-[3,4(метилендиокси)-фенил]-1-пентен-3-ол (Стирипентол), (3R)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновая кислота (Тиагабин), 2,3:4,5-бис-О-(1-метилэтилиден)-β-D-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат), (RS)-4-аминогекс-5-еновая кислота (Вигабатрин), или бензо[d]изоксазол-3-илметансульфонамид (Зонисамид), или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

57) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующего начала, N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель, причем фармацевтическую композицию вводят в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей в качестве действующего начала, (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту), или 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам) или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

58) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 56) или 57) для применения в качестве лекарственного средства.

59) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 56) или 57) для применения в предупреждении/профилактике и/или лечения заболевания или расстройства, перечисленного в любом из вариантов осуществления от 48) до 55).

60) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующего начала 5H-дибензо[b,f]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 10,11-дигидро-10-оксо-5H-дибенз[b,f]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту), N-(5-сульфамойл-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (Ацетазоламид), (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-дион (Клобазам), 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам), (S)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5H-дибенз[b,f]азепин-5-карбоксамид (Эсликарбазепина ацетат), (3-карбамоилокси-2-фенилпропил) карбамат (Фелбамат), 1-(аминометил)циклогексануксусную

кислоту (Габапентин), (*R*)-2-ацетиамидо-*N*-бензил-3-метоксипропанамид (Лакосамид), 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'Н)-он (Перампанел), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-2,4,6-трион (Фенобарбитал), 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (Фенитоин), 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетиамид (Пирацетам), (*3S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту (Прегабалин), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-4,6-дион (Примидон), этил (2-амино-4-((4-фторбензил)амино)фенил)карбамат (Ретигабин), 1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (Руфинамид), (*RS*)-(*E*)-4,4-диметил-1-[3,4(метилendioкси)-фенил]-1-пентен-3-ол (Стирипентол), (*3R*)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновую кислоту (Тиагабин), 2,3:4,5-бис-О-(1-метилэтилиден)-β-D-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат), (*RS*)-4-аминогекс-5-еновую кислоту (Вигабатрин), или бензо[d]изоксазол-3-илметансульфонамид (Зонисамид) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель, причем фармацевтическую композицию вводят в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей в качестве действующего начала, N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетиамид, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

61) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующего начала, (*RS*)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (*S*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 2-пропилпентановая кислота (Вальпроевая кислота), или 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам), или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель, причем фармацевтическую композицию вводят в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей в качестве действующего начала, N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетиамид, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

62) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 60) или 61) для применения в качестве лекарственного средства.

63) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 60) или 61) для применения в предупреждении/профилактике и/или лечения заболевания или расстройства, перечисленного в любом из вариантов осуществления от 48) до 55).

64) Другой вариант осуществления изобретения относится к набору частей, включающему в себя первую фармацевтическую композицию, содержащую в качестве действующего начала N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель; и вторую фармацевтическую композицию, содержащую в качестве действующего начала 5H-добензо[b,f]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 10,11-дигидро-10-оксо-5H-добензо[b,f]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту), N-(5-сульфамойл-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (Ацетазоламид), (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-дион (Клобазам), 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам), (S)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5H-добензо[b,f]азепин-5-карбоксамид (Эсликарбазепина ацетат), (3-карбамоилокси-2-фенилпропил)карбамат (Фелбамат), 1-(аминометил)циклогексануксусную кислоту (Габапентин), (R)-2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропанамид (Лакосамид), 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'H)-он (Перампанел), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-2,4,6-трион (Фенобарбитал), 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (Фенитоин), 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (Пирацетам), (3S)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту (Прегабалин), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-4,6-дион (Примидон), этил (2-амино-4-((4-фторбензил)амино)фенил)карбамат (Ретигабин), 1-(2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (Руфинамид), (RS)-(E)-4,4-диметил-1-

[3,4(метилендиокси)-фенил]-1-пентен-3-ол (Стирипентол), (3*R*)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновую кислоту (Тиагабин), 2,3:4,5-бис-О-(1-метилэтилиден)-β-D-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат), (RS)-4-аминогекс-5-еновую кислоту (Вигабатрин), или бензо[d]изоксазол-3-илметансульфонамид (Зонисамид), или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

65) Другой вариант осуществления изобретения относится к набору частей, включающему в себя первую фармацевтическую композицию, содержащую в качестве действующего начала N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель; и вторую фармацевтическую композицию, содержащую в качестве действующего начала (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту), или 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам), или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

66) Другой вариант осуществления изобретения относится к набору частей в соответствии с вариантом осуществления 64) или 65) дополнительно включающему в себя инструкции по одновременному, последовательному или раздельному введению фармацевтических композиций.

67) Другой вариант осуществления изобретения относится к набору частей в соответствии с любым из вариантов осуществления от 64) до 66) для применения в качестве лекарственного средства.

68) Другой вариант осуществления изобретения относится к набору частей в соответствии с любым из вариантов осуществления от 64) до 66) для применения в предупреждении/профилактике и/или лечения заболевания или расстройства, перечисленного в любом из вариантов осуществления от 48) до 55).

69) Другой вариант осуществления изобретения относится к применению N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли и второго активного вещества, которое выбирают из группы, включающей 5*H*-

дибензо[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), (*RS*)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (*S*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 10,11-дигидро-10-оксо-5*H*-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту), *N*-(5-сульфамойл-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (Ацетазоламид), (*2S*)-2-[(*4R*)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-дион (Клобазам), 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам), (*S*)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5*H*-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Эсликарбазепина ацетат), (3-карбамоилокси-2-фенилпропил) карбамат (Фелбамат), 1-(аминометил)циклогексануксусную кислоту (Габапентин), (*R*)-2-ацетамидо-*N*-бензил-3-метоксипропанамид (Лакосамид), 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'*H*)-он (Перампанел), 5-этил-5-фенил-1,3-диазинан-2,4,6-трион (Фенобарбитал), 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (Фенитоин), 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (Пирацетам), (*3S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту (Прегабалин), 5-этил-5-фенил-1,3-диазинан-4,6-дион (Примидон), этил (2-амино-4-((4-фторбензил)амино)фенил)карбамат (Ретигабин), 1-(2,6-дифторбензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (Руфинамид), (*RS*)-(*E*)-4,4-диметил-1-[3,4(метилendioкси)-фенил]-1-пентен-3-ол (Стирипентол), (*3R*)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновую кислоту (Тиагабин), 2,3:4,5-бис-*O*-(1-метилэтилиден)- β -*D*-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат), (*RS*)-4-аминогекс-5-еновую кислоту (Вигабатрин), или бензо[*d*]изоксазол-3-илметансульфонамид (Зонисамид), или его фармацевтически приемлемую соль, для изготовления лекарственного средства для применения в предупреждении/профилактике и/или лечении заболевания или расстройства, перечисленного в любом из вариантов осуществления от 48) до 55).

70) Другой вариант осуществления изобретения относится к применению в соответствии с вариантом осуществления 69), в котором второе активное вещество представляет собой (*RS*)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (*S*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту), или 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам) или его фармацевтически приемлемую соль.

71) Другой вариант осуществления изобретения относится к применению N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида) или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства для применения в комбинации со вторым лекарственным средством, таким как 5H-добензо[b,f]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 10,11-дигидро-10-оксо-5H-добензо[b,f]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин), 2-пропилпентановая кислота (Вальпроевая кислота), N-(5-сульфамойл-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (Ацетазоламид), (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-дион (Клобазам), 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам), (S)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5H-добензо[b,f]азепин-5-карбоксамид (Эсликарбазепина ацетат), (3-карбамоилокси-2-фенилпропил)карбамат (Фелбамат), 1-(аминометил)циклогексануксусная кислота (Габапентин), (R)-2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропанамид (Лакосамид), 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'H)-он (Перампанел), 5-этил-5-фенил-1,3-диазинан-2,4,6-трион (Фенобарбитал), 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (Фенитоин), 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (Пирацетам), (3S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота (Прегабалин), 5-этил-5-фенил-1,3-диазинан-4,6-дион (Примидон), этил (2-амино-4-((4-фторбензил)амино)фенил)карбамат (Ретигабин), 1-(2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (Руфинамид), (RS)-(E)-4,4-диметил-1-[3,4(метилendioкси)-фенил]-1-пентен-3-ол (Стирипентол), (3R)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновая кислота (Тиагабин), 2,3:4,5-бис-О-(1-метилэтилиден)-β-D-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат), (RS)-4-аминогекс-5-еновая кислота (Вигабатрин), или бензо[d]изоксазол-3-илметансульфонамид (Зонисамид) или его фармацевтически приемлемая соль в предупреждении/профилактике и/или лечении заболевания или расстройства, перечисленного в любом из вариантов осуществления от 48) до 55).

72) Другой вариант осуществления изобретения относится к применению в соответствии с вариантом осуществления 71), где второе лекарственное средство содержит (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-

дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту), или 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам) или его фармацевтически приемлемую соль.

5 73) Другой вариант осуществления изобретения относится к применению 5*H*-дибензо[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), (*RS*)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (*S*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 10,11-дигидро-10-оксо-5*H*-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин), 2-пропилпентановой кислоты (Вальпроевой кислоты), *N*-(5-сульфамойл-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида (Ацетазоламид), (*2S*)-2-[(*4R*)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-диона (Клобазам), 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-она (Клоназепам), (*S*)-10-ацетокси-10,11-дигидро-15 5*H*-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид (Эсликарбазепина ацетат), (3-карбамоилокси-2-фенилпропил) карбамата (Фелбамат), 1-(аминометил)циклогексануксусной кислоты (Габапентин), (*R*)-2-ацетамидо-*N*-бензил-3-метоксипропанамид (Лакосамид), 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'*H*)-она (Перампанел), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-2,4,6-20 триона (Фенобарбитал), 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-диона (Фенитоин), 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамида (Пирацетам), (*3S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты (Прегабалин), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-4,6-диона (Примидон), этил (2-амино-4-((4-фторбензил)амино)фенил)карбамата (Ретигабин), 1-(2,6-дифторбензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (Руфинамид), (*RS*)-(*E*)-4,4-диметил-1-[3,4(метилendioкси)-фенил]-1-пентен-3-ола (Стирипентол), (*3R*)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновой кислоты (Тиагабин), 2,3:4,5-бис-*O*-(1-метилэтилиден)- β -*D*-фруктопиранозы сульфамата (Топирамат), (*RS*)-4-аминогекс-5-еновой кислоты (Вигабатрин), или бензо[*d*]изоксазол-3-илметансульфонамида (Зонисамид), или 30 их фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для применения, в комбинации со вторым лекарственным средством, таким как *N*-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид, или его фармацевтически приемлемая соль в предупреждении/профилактике и/или лечении заболевания

или расстройства, перечисленного в любом из вариантов осуществления от 48) до 55).

74) Другой вариант осуществления изобретения относится к применению (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-диона (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамина (Ламотриджин), 2-пропилпентановой кислоты (Вальпроевая кислота), или 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-она (Клоназепам), или их фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для применения в комбинации со вторым лекарственным средством N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид, или его фармацевтически приемлемой солью в предупреждении/профилактике и/или лечении заболевания или расстройства, перечисленного в любом из вариантов осуществления от 48) до 55).

Исходя из зависимостей различных вариантов осуществления от 1) до 74) как описано выше, таким образом, возможны и предполагаются нижеследующие варианты осуществления и при этом конкретно раскрыты в индивидуальной форме: 1, 2+1, 3+1, 4+1, 5+1, 6+1, 7+1, 8+1, 9+1, 10+1, 11+1, 12+1, 13+1, 14+1, 15+1, 16+1, 17+1, 18+1, 19+1, 20+1, 21+1, 22+1, 23+1, 24+1, 25+1, 26+1, 27+1, 28+1, 29+1, 30+1, 31+1, 32+1, 33+1, 34+1, 35+1, 36+1, 37+1, 38+1, 39+1, 40+1, 41+1, 42+1, 43+1, 44+1, 45+1, 45+2+1, 45+3+1, 45+4+1, 45+5+1, 45+6+1, 45+7+1, 45+8+1, 45+9+1, 45+10+1, 45+11+1, 45+12+1, 45+13+1, 45+14+1, 45+15+1, 45+16+1, 45+17+1, 45+18+1, 45+19+1, 45+20+1, 45+21+1, 45+22+1, 45+23+1, 45+24+1, 45+25+1, 45+26+1, 45+27+1, 45+28+1, 45+29+1, 45+30+1, 45+31+1, 45+32+1, 45+33+1, 45+34+1, 45+35+1, 45+36+1, 45+37+1, 45+38+1, 45+39+1, 45+40+1, 45+41+1, 45+42+1, 45+43+1, 45+44+1, 46+1, 46+2+1, 46+3+1, 46+4+1, 46+5+1, 46+6+1, 46+7+1, 46+8+1, 46+9+1, 46+10+1, 46+11+1, 46+12+1, 46+13+1, 46+14+1, 46+15+1, 46+16+1, 46+17+1, 46+18+1, 46+19+1, 46+20+1, 46+21+1, 46+22+1, 46+23+1, 46+24+1, 46+25+1, 46+26+1, 46+27+1, 46+28+1, 46+29+1, 46+30+1, 46+31+1, 46+32+1, 46+33+1, 46+34+1, 46+35+1, 46+36+1, 46+37+1, 46+38+1, 46+39+1, 46+40+1, 46+41+1, 46+42+1, 46+43+1, 46+44+1, 47+1, 47+2+1, 47+3+1, 47+4+1, 47+5+1, 47+6+1, 47+7+1, 47+8+1, 47+9+1, 47+10+1, 47+11+1, 47+12+1, 47+13+1, 47+14+1, 47+15+1, 47+16+1, 47+17+1, 47+18+1, 47+19+1, 47+20+1, 47+21+1, 47+22+1, 47+23+1, 47+24+1, 47+25+1, 47+26+1, 47+27+1, 47+28+1, 47+29+1, 47+30+1, 47+31+1, 47+32+1, 47+33+1, 47+34+1, 47+35+1,

47+36+1, 47+37+1, 47+38+1, 47+39+1, 47+40+1, 47+41+1, 47+42+1, 47+43+1,
47+44+1, 47+45+1, 47+45+2+1, 47+45+3+1, 47+45+4+1, 47+45+5+1, 47+45+6+1,
47+45+7+1, 47+45+8+1, 47+45+9+1, 47+45+10+1, 47+45+11+1, 47+45+12+1,
47+45+13+1, 47+45+14+1, 47+45+15+1, 47+45+16+1, 47+45+17+1, 47+45+18+1,
5 47+45+19+1, 47+45+20+1, 47+45+21+1, 47+45+22+1, 47+45+23+1, 47+45+24+1,
47+45+25+1, 47+45+26+1, 47+45+27+1, 47+45+28+1, 47+45+29+1, 47+45+30+1,
47+45+31+1, 47+45+32+1, 47+45+33+1, 47+45+34+1, 47+45+35+1, 47+45+36+1,
47+45+37+1, 47+45+38+1, 47+45+39+1, 47+45+40+1, 47+45+41+1, 47+45+42+1,
47+45+43+1, 47+45+44+1, 47+46+1, 47+46+2+1, 47+46+3+1, 47+46+4+1,
10 47+46+5+1, 47+46+6+1, 47+46+7+1, 47+46+8+1, 47+46+9+1, 47+46+10+1,
47+46+11+1, 47+46+12+1, 47+46+13+1, 47+46+14+1, 47+46+15+1, 47+46+16+1,
47+46+17+1, 47+46+18+1, 47+46+19+1, 47+46+20+1, 47+46+21+1, 47+46+22+1,
47+46+23+1, 47+46+24+1, 47+46+25+1, 47+46+26+1, 47+46+27+1, 47+46+28+1,
47+46+29+1, 47+46+30+1, 47+46+31+1, 47+46+32+1, 47+46+33+1, 47+46+34+1,
15 47+46+35+1, 47+46+36+1, 47+46+37+1, 47+46+38+1, 47+46+39+1, 47+46+40+1,
47+46+41+1, 47+46+42+1, 47+46+43+1, 47+46+44+1, 48+1, 48+2+1, 48+3+1,
48+4+1, 48+5+1, 48+6+1, 48+7+1, 48+8+1, 48+9+1, 48+10+1, 48+11+1, 48+12+1,
48+13+1, 48+14+1, 48+15+1, 48+16+1, 48+17+1, 48+18+1, 48+19+1, 48+20+1,
48+21+1, 48+22+1, 48+23+1, 48+24+1, 48+25+1, 48+26+1, 48+27+1, 48+28+1,
20 48+29+1, 48+30+1, 48+31+1, 48+32+1, 48+33+1, 48+34+1, 48+35+1, 48+36+1,
48+37+1, 48+38+1, 48+39+1, 48+40+1, 48+41+1, 48+42+1, 48+43+1, 48+44+1,
48+45+1, 48+45+2+1, 48+45+3+1, 48+45+4+1, 48+45+5+1, 48+45+6+1,
48+45+7+1, 48+45+8+1, 48+45+9+1, 48+45+10+1, 48+45+11+1, 48+45+12+1,
48+45+13+1, 48+45+14+1, 48+45+15+1, 48+45+16+1, 48+45+17+1, 48+45+18+1,
25 48+45+19+1, 48+45+20+1, 48+45+21+1, 48+45+22+1, 48+45+23+1, 48+45+24+1,
48+45+25+1, 48+45+26+1, 48+45+27+1, 48+45+28+1, 48+45+29+1, 48+45+30+1,
48+45+31+1, 48+45+32+1, 48+45+33+1, 48+45+34+1, 48+45+35+1, 48+45+36+1,
48+45+37+1, 48+45+38+1, 48+45+39+1, 48+45+40+1, 48+45+41+1, 48+45+42+1,
48+45+43+1, 48+45+44+1, 48+46+1, 48+46+2+1, 48+46+3+1, 48+46+4+1,
30 48+46+5+1, 48+46+6+1, 48+46+7+1, 48+46+8+1, 48+46+9+1, 48+46+10+1,
48+46+11+1, 48+46+12+1, 48+46+13+1, 48+46+14+1, 48+46+15+1, 48+46+16+1,
48+46+17+1, 48+46+18+1, 48+46+19+1, 48+46+20+1, 48+46+21+1, 48+46+22+1,
48+46+23+1, 48+46+24+1, 48+46+25+1, 48+46+26+1, 48+46+27+1, 48+46+28+1,
48+46+29+1, 48+46+30+1, 48+46+31+1, 48+46+32+1, 48+46+33+1, 48+46+34+1,

48+46+35+1, 48+46+36+1, 48+46+37+1, 48+46+38+1, 48+46+39+1, 48+46+40+1,
48+46+41+1, 48+46+42+1, 48+46+43+1, 48+46+44+1, 49+1, 49+2+1, 49+3+1,
49+4+1, 49+5+1, 49+6+1, 49+7+1, 49+8+1, 49+9+1, 49+10+1, 49+11+1, 49+12+1,
49+13+1, 49+14+1, 49+15+1, 49+16+1, 49+17+1, 49+18+1, 49+19+1, 49+20+1,
5 49+21+1, 49+22+1, 49+23+1, 49+24+1, 49+25+1, 49+26+1, 49+27+1, 49+28+1,
49+29+1, 49+30+1, 49+31+1, 49+32+1, 49+33+1, 49+34+1, 49+35+1, 49+36+1,
49+37+1, 49+38+1, 49+39+1, 49+40+1, 49+41+1, 49+42+1, 49+43+1, 49+44+1,
49+45+1, 49+45+2+1, 49+45+3+1, 49+45+4+1, 49+45+5+1, 49+45+6+1,
49+45+7+1, 49+45+8+1, 49+45+9+1, 49+45+10+1, 49+45+11+1, 49+45+12+1,
10 49+45+13+1, 49+45+14+1, 49+45+15+1, 49+45+16+1, 49+45+17+1, 49+45+18+1,
49+45+19+1, 49+45+20+1, 49+45+21+1, 49+45+22+1, 49+45+23+1, 49+45+24+1,
49+45+25+1, 49+45+26+1, 49+45+27+1, 49+45+28+1, 49+45+29+1, 49+45+30+1,
49+45+31+1, 49+45+32+1, 49+45+33+1, 49+45+34+1, 49+45+35+1, 49+45+36+1,
49+45+37+1, 49+45+38+1, 49+45+39+1, 49+45+40+1, 49+45+41+1, 49+45+42+1,
15 49+45+43+1, 49+45+44+1, 49+46+1, 49+46+2+1, 49+46+3+1, 49+46+4+1,
49+46+5+1, 49+46+6+1, 49+46+7+1, 49+46+8+1, 49+46+9+1, 49+46+10+1,
49+46+11+1, 49+46+12+1, 49+46+13+1, 49+46+14+1, 49+46+15+1, 49+46+16+1,
49+46+17+1, 49+46+18+1, 49+46+19+1, 49+46+20+1, 49+46+21+1, 49+46+22+1,
49+46+23+1, 49+46+24+1, 49+46+25+1, 49+46+26+1, 49+46+27+1, 49+46+28+1,
20 49+46+29+1, 49+46+30+1, 49+46+31+1, 49+46+32+1, 49+46+33+1, 49+46+34+1,
49+46+35+1, 49+46+36+1, 49+46+37+1, 49+46+38+1, 49+46+39+1, 49+46+40+1,
49+46+41+1, 49+46+42+1, 49+46+43+1, 49+46+44+1, 50+1, 50+2+1, 50+3+1,
50+4+1, 50+5+1, 50+6+1, 50+7+1, 50+8+1, 50+9+1, 50+10+1, 50+11+1, 50+12+1,
50+13+1, 50+14+1, 50+15+1, 50+16+1, 50+17+1, 50+18+1, 50+19+1, 50+20+1,
25 50+21+1, 50+22+1, 50+23+1, 50+24+1, 50+25+1, 50+26+1, 50+27+1, 50+28+1,
50+29+1, 50+30+1, 50+31+1, 50+32+1, 50+33+1, 50+34+1, 50+35+1, 50+36+1,
50+37+1, 50+38+1, 50+39+1, 50+40+1, 50+41+1, 50+42+1, 50+43+1, 50+44+1,
50+45+1, 50+45+2+1, 50+45+3+1, 50+45+4+1, 50+45+5+1, 50+45+6+1,
50+45+7+1, 50+45+8+1, 50+45+9+1, 50+45+10+1, 50+45+11+1, 50+45+12+1,
30 50+45+13+1, 50+45+14+1, 50+45+15+1, 50+45+16+1, 50+45+17+1, 50+45+18+1,
50+45+19+1, 50+45+20+1, 50+45+21+1, 50+45+22+1, 50+45+23+1, 50+45+24+1,
50+45+25+1, 50+45+26+1, 50+45+27+1, 50+45+28+1, 50+45+29+1, 50+45+30+1,
50+45+31+1, 50+45+32+1, 50+45+33+1, 50+45+34+1, 50+45+35+1, 50+45+36+1,
50+45+37+1, 50+45+38+1, 50+45+39+1, 50+45+40+1, 50+45+41+1, 50+45+42+1,

50+45+43+1, 50+45+44+1, 50+46+1, 50+46+2+1, 50+46+3+1, 50+46+4+1,
50+46+5+1, 50+46+6+1, 50+46+7+1, 50+46+8+1, 50+46+9+1, 50+46+10+1,
50+46+11+1, 50+46+12+1, 50+46+13+1, 50+46+14+1, 50+46+15+1, 50+46+16+1,
50+46+17+1, 50+46+18+1, 50+46+19+1, 50+46+20+1, 50+46+21+1, 50+46+22+1,
5 50+46+23+1, 50+46+24+1, 50+46+25+1, 50+46+26+1, 50+46+27+1, 50+46+28+1,
50+46+29+1, 50+46+30+1, 50+46+31+1, 50+46+32+1, 50+46+33+1, 50+46+34+1,
50+46+35+1, 50+46+36+1, 50+46+37+1, 50+46+38+1, 50+46+39+1, 50+46+40+1,
50+46+41+1, 50+46+42+1, 50+46+43+1, 50+46+44+1, 51+1, 51+2+1, 51+3+1,
51+4+1, 51+5+1, 51+6+1, 51+7+1, 51+8+1, 51+9+1, 51+10+1, 51+11+1, 51+12+1,
10 51+13+1, 51+14+1, 51+15+1, 51+16+1, 51+17+1, 51+18+1, 51+19+1, 51+20+1,
51+21+1, 51+22+1, 51+23+1, 51+24+1, 51+25+1, 51+26+1, 51+27+1, 51+28+1,
51+29+1, 51+30+1, 51+31+1, 51+32+1, 51+33+1, 51+34+1, 51+35+1, 51+36+1,
51+37+1, 51+38+1, 51+39+1, 51+40+1, 51+41+1, 51+42+1, 51+43+1, 51+44+1,
51+45+1, 51+45+2+1, 51+45+3+1, 51+45+4+1, 51+45+5+1, 51+45+6+1,
15 51+45+7+1, 51+45+8+1, 51+45+9+1, 51+45+10+1, 51+45+11+1, 51+45+12+1,
51+45+13+1, 51+45+14+1, 51+45+15+1, 51+45+16+1, 51+45+17+1, 51+45+18+1,
51+45+19+1, 51+45+20+1, 51+45+21+1, 51+45+22+1, 51+45+23+1, 51+45+24+1,
51+45+25+1, 51+45+26+1, 51+45+27+1, 51+45+28+1, 51+45+29+1, 51+45+30+1,
51+45+31+1, 51+45+32+1, 51+45+33+1, 51+45+34+1, 51+45+35+1, 51+45+36+1,
20 51+45+37+1, 51+45+38+1, 51+45+39+1, 51+45+40+1, 51+45+41+1, 51+45+42+1,
51+45+43+1, 51+45+44+1, 51+46+1, 51+46+2+1, 51+46+3+1, 51+46+4+1,
51+46+5+1, 51+46+6+1, 51+46+7+1, 51+46+8+1, 51+46+9+1, 51+46+10+1,
51+46+11+1, 51+46+12+1, 51+46+13+1, 51+46+14+1, 51+46+15+1, 51+46+16+1,
51+46+17+1, 51+46+18+1, 51+46+19+1, 51+46+20+1, 51+46+21+1, 51+46+22+1,
25 51+46+23+1, 51+46+24+1, 51+46+25+1, 51+46+26+1, 51+46+27+1, 51+46+28+1,
51+46+29+1, 51+46+30+1, 51+46+31+1, 51+46+32+1, 51+46+33+1, 51+46+34+1,
51+46+35+1, 51+46+36+1, 51+46+37+1, 51+46+38+1, 51+46+39+1, 51+46+40+1,
51+46+41+1, 51+46+42+1, 51+46+43+1, 51+46+44+1, 52+1, 52+2+1, 52+3+1,
52+4+1, 52+5+1, 52+6+1, 52+7+1, 52+8+1, 52+9+1, 52+10+1, 52+11+1, 52+12+1,
30 52+13+1, 52+14+1, 52+15+1, 52+16+1, 52+17+1, 52+18+1, 52+19+1, 52+20+1,
52+21+1, 52+22+1, 52+23+1, 52+24+1, 52+25+1, 52+26+1, 52+27+1, 52+28+1,
52+29+1, 52+30+1, 52+31+1, 52+32+1, 52+33+1, 52+34+1, 52+35+1, 52+36+1,
52+37+1, 52+38+1, 52+39+1, 52+40+1, 52+41+1, 52+42+1, 52+43+1, 52+44+1,
52+45+1, 52+45+2+1, 52+45+3+1, 52+45+4+1, 52+45+5+1, 52+45+6+1,

52+45+7+1, 52+45+8+1, 52+45+9+1, 52+45+10+1, 52+45+11+1, 52+45+12+1,
52+45+13+1, 52+45+14+1, 52+45+15+1, 52+45+16+1, 52+45+17+1, 52+45+18+1,
52+45+19+1, 52+45+20+1, 52+45+21+1, 52+45+22+1, 52+45+23+1, 52+45+24+1,
52+45+25+1, 52+45+26+1, 52+45+27+1, 52+45+28+1, 52+45+29+1, 52+45+30+1,
5 52+45+31+1, 52+45+32+1, 52+45+33+1, 52+45+34+1, 52+45+35+1, 52+45+36+1,
52+45+37+1, 52+45+38+1, 52+45+39+1, 52+45+40+1, 52+45+41+1, 52+45+42+1,
52+45+43+1, 52+45+44+1, 52+46+1, 52+46+2+1, 52+46+3+1, 52+46+4+1,
52+46+5+1, 52+46+6+1, 52+46+7+1, 52+46+8+1, 52+46+9+1, 52+46+10+1,
52+46+11+1, 52+46+12+1, 52+46+13+1, 52+46+14+1, 52+46+15+1, 52+46+16+1,
10 52+46+17+1, 52+46+18+1, 52+46+19+1, 52+46+20+1, 52+46+21+1, 52+46+22+1,
52+46+23+1, 52+46+24+1, 52+46+25+1, 52+46+26+1, 52+46+27+1, 52+46+28+1,
52+46+29+1, 52+46+30+1, 52+46+31+1, 52+46+32+1, 52+46+33+1, 52+46+34+1,
52+46+35+1, 52+46+36+1, 52+46+37+1, 52+46+38+1, 52+46+39+1, 52+46+40+1,
52+46+41+1, 52+46+42+1, 52+46+43+1, 52+46+44+1, 53+1, 53+2+1, 53+3+1,
15 53+4+1, 53+5+1, 53+6+1, 53+7+1, 53+8+1, 53+9+1, 53+10+1, 53+11+1, 53+12+1,
53+13+1, 53+14+1, 53+15+1, 53+16+1, 53+17+1, 53+18+1, 53+19+1, 53+20+1,
53+21+1, 53+22+1, 53+23+1, 53+24+1, 53+25+1, 53+26+1, 53+27+1, 53+28+1,
53+29+1, 53+30+1, 53+31+1, 53+32+1, 53+33+1, 53+34+1, 53+35+1, 53+36+1,
53+37+1, 53+38+1, 53+39+1, 53+40+1, 53+41+1, 53+42+1, 53+43+1, 53+44+1,
20 53+45+1, 53+45+2+1, 53+45+3+1, 53+45+4+1, 53+45+5+1, 53+45+6+1,
53+45+7+1, 53+45+8+1, 53+45+9+1, 53+45+10+1, 53+45+11+1, 53+45+12+1,
53+45+13+1, 53+45+14+1, 53+45+15+1, 53+45+16+1, 53+45+17+1, 53+45+18+1,
53+45+19+1, 53+45+20+1, 53+45+21+1, 53+45+22+1, 53+45+23+1, 53+45+24+1,
53+45+25+1, 53+45+26+1, 53+45+27+1, 53+45+28+1, 53+45+29+1, 53+45+30+1,
25 53+45+31+1, 53+45+32+1, 53+45+33+1, 53+45+34+1, 53+45+35+1, 53+45+36+1,
53+45+37+1, 53+45+38+1, 53+45+39+1, 53+45+40+1, 53+45+41+1, 53+45+42+1,
53+45+43+1, 53+45+44+1, 53+46+1, 53+46+2+1, 53+46+3+1, 53+46+4+1,
53+46+5+1, 53+46+6+1, 53+46+7+1, 53+46+8+1, 53+46+9+1, 53+46+10+1,
53+46+11+1, 53+46+12+1, 53+46+13+1, 53+46+14+1, 53+46+15+1, 53+46+16+1,
30 53+46+17+1, 53+46+18+1, 53+46+19+1, 53+46+20+1, 53+46+21+1, 53+46+22+1,
53+46+23+1, 53+46+24+1, 53+46+25+1, 53+46+26+1, 53+46+27+1, 53+46+28+1,
53+46+29+1, 53+46+30+1, 53+46+31+1, 53+46+32+1, 53+46+33+1, 53+46+34+1,
53+46+35+1, 53+46+36+1, 53+46+37+1, 53+46+38+1, 53+46+39+1, 53+46+40+1,
53+46+41+1, 53+46+42+1, 53+46+43+1, 53+46+44+1, 54+1, 54+2+1, 54+3+1,

54+4+1, 54+5+1, 54+6+1, 54+7+1, 54+8+1, 54+9+1, 54+10+1, 54+11+1, 54+12+1,
54+13+1, 54+14+1, 54+15+1, 54+16+1, 54+17+1, 54+18+1, 54+19+1, 54+20+1,
54+21+1, 54+22+1, 54+23+1, 54+24+1, 54+25+1, 54+26+1, 54+27+1, 54+28+1,
54+29+1, 54+30+1, 54+31+1, 54+32+1, 54+33+1, 54+34+1, 54+35+1, 54+36+1,
5 54+37+1, 54+38+1, 54+39+1, 54+40+1, 54+41+1, 54+42+1, 54+43+1, 54+44+1,
54+45+1, 54+45+2+1, 54+45+3+1, 54+45+4+1, 54+45+5+1, 54+45+6+1,
54+45+7+1, 54+45+8+1, 54+45+9+1, 54+45+10+1, 54+45+11+1, 54+45+12+1,
54+45+13+1, 54+45+14+1, 54+45+15+1, 54+45+16+1, 54+45+17+1, 54+45+18+1,
54+45+19+1, 54+45+20+1, 54+45+21+1, 54+45+22+1, 54+45+23+1, 54+45+24+1,
10 54+45+25+1, 54+45+26+1, 54+45+27+1, 54+45+28+1, 54+45+29+1, 54+45+30+1,
54+45+31+1, 54+45+32+1, 54+45+33+1, 54+45+34+1, 54+45+35+1, 54+45+36+1,
54+45+37+1, 54+45+38+1, 54+45+39+1, 54+45+40+1, 54+45+41+1, 54+45+42+1,
54+45+43+1, 54+45+44+1, 54+46+1, 54+46+2+1, 54+46+3+1, 54+46+4+1,
54+46+5+1, 54+46+6+1, 54+46+7+1, 54+46+8+1, 54+46+9+1, 54+46+10+1,
15 54+46+11+1, 54+46+12+1, 54+46+13+1, 54+46+14+1, 54+46+15+1, 54+46+16+1,
54+46+17+1, 54+46+18+1, 54+46+19+1, 54+46+20+1, 54+46+21+1, 54+46+22+1,
54+46+23+1, 54+46+24+1, 54+46+25+1, 54+46+26+1, 54+46+27+1, 54+46+28+1,
54+46+29+1, 54+46+30+1, 54+46+31+1, 54+46+32+1, 54+46+33+1, 54+46+34+1,
54+46+35+1, 54+46+36+1, 54+46+37+1, 54+46+38+1, 54+46+39+1, 54+46+40+1,
20 54+46+41+1, 54+46+42+1, 54+46+43+1, 54+46+44+1, 55+1, 55+2+1, 55+3+1,
55+4+1, 55+5+1, 55+6+1, 55+7+1, 55+8+1, 55+9+1, 55+10+1, 55+11+1, 55+12+1,
55+13+1, 55+14+1, 55+15+1, 55+16+1, 55+17+1, 55+18+1, 55+19+1, 55+20+1,
55+21+1, 55+22+1, 55+23+1, 55+24+1, 55+25+1, 55+26+1, 55+27+1, 55+28+1,
55+29+1, 55+30+1, 55+31+1, 55+32+1, 55+33+1, 55+34+1, 55+35+1, 55+36+1,
25 55+37+1, 55+38+1, 55+39+1, 55+40+1, 55+41+1, 55+42+1, 55+43+1, 55+44+1,
55+45+1, 55+45+2+1, 55+45+3+1, 55+45+4+1, 55+45+5+1, 55+45+6+1,
55+45+7+1, 55+45+8+1, 55+45+9+1, 55+45+10+1, 55+45+11+1, 55+45+12+1,
55+45+13+1, 55+45+14+1, 55+45+15+1, 55+45+16+1, 55+45+17+1, 55+45+18+1,
55+45+19+1, 55+45+20+1, 55+45+21+1, 55+45+22+1, 55+45+23+1, 55+45+24+1,
30 55+45+25+1, 55+45+26+1, 55+45+27+1, 55+45+28+1, 55+45+29+1, 55+45+30+1,
55+45+31+1, 55+45+32+1, 55+45+33+1, 55+45+34+1, 55+45+35+1, 55+45+36+1,
55+45+37+1, 55+45+38+1, 55+45+39+1, 55+45+40+1, 55+45+41+1, 55+45+42+1,
55+45+43+1, 55+45+44+1, 55+46+1, 55+46+2+1, 55+46+3+1, 55+46+4+1,
55+46+5+1, 55+46+6+1, 55+46+7+1, 55+46+8+1, 55+46+9+1, 55+46+10+1,

55+46+11+1, 55+46+12+1, 55+46+13+1, 55+46+14+1, 55+46+15+1, 55+46+16+1,
55+46+17+1, 55+46+18+1, 55+46+19+1, 55+46+20+1, 55+46+21+1, 55+46+22+1,
55+46+23+1, 55+46+24+1, 55+46+25+1, 55+46+26+1, 55+46+27+1, 55+46+28+1,
55+46+29+1, 55+46+30+1, 55+46+31+1, 55+46+32+1, 55+46+33+1, 55+46+34+1,
5 55+46+35+1, 55+46+36+1, 55+46+37+1, 55+46+38+1, 55+46+39+1, 55+46+40+1,
55+46+41+1, 55+46+42+1, 55+46+43+1, 55+46+44+1, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63,
64, 65, 66+64, 66+65, 67, 68, 69, 70+69, 71, 72+71, 73 и 74;

В указанном выше перечне числа относятся к вариантам осуществления
согласно их нумерации, установленной выше, при этом «+» указывает
10 зависимость от другого варианта осуществления. Различные индивидуальные
варианты осуществления отделены запятыми. Другими словами, “45+2+1”,
например, относится к варианту осуществления 45), зависящему от варианта
осуществления 2), зависящему от варианта осуществления 1), т.е. вариант
осуществления “45+2+1” соответствует фармацевтической комбинации варианта
15 осуществления 1) дополнительно ограниченного признаками вариантов
осуществления 2) и 45).

Приведенные в настоящей заявке определения предназначены для
единообразного применения к объекту изобретения, как определено в любом из
вариантов осуществления 1) - 74), и, внося необходимые изменения, по всему
20 описанию и формуле изобретения, если не изложено четко иное определение
обеспечивает более широкое или более узкое определение. Понятно, что
определение или предпочтительное определение термина или выражения
определяет и может заменить соответствующий термин или выражение
независимо от (и в сочетании с) любого определения или предпочтительного
25 определения любого или всех других терминов или выражений, определенных в
настоящем контексте.

Любую ссылку на активное вещество, которое определено в любом из
вариантов осуществления от 1) до 74), следует понимать как относящуюся также
и к фармацевтически приемлемым солям такого активного вещества, по мере
30 необходимости и целесообразности.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые
сохраняют требуемую биологическую активность предметного соединения и
проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Такие
соли включают неорганические или органические соли присоединения кислоты

и/или основания, в зависимости от наличия основных и/или кислотных групп в соединении, о котором идет речь. Для ссылки см., например, 'Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 and 'Pharmaceutical Salts and Co-crystals', Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Используемый в настоящей заявке термин «фармацевтическая комбинация» относится к комбинации двух или большего количества, предпочтительно двух, активных веществ, в которой активные вещества содержатся в одной фармацевтической композиции или в отдельных фармацевтических композициях.

Используемый в настоящей заявке термин «активное вещество» относится к фармацевтически активному компоненту фармацевтической композиции. Примеры активных веществ, используемые в данной заявке, в первой группе представляют собой N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид (СОЕДИНЕНИЕ 1), или его фармацевтически приемлемую соль, и во второй группе - 5H-добензо[b,f]азепин-5-карбоксамид (Карбамазепин), (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион (Этосуксимид), 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (Леветирацетам), 10,11-дигидро-10-оксо-5H-добенз[b,f]азепин-5-карбоксамид (Окскарбазепин), 2-пропилпентановую кислоту (Вальпроевую кислоту), N-(5-сульфамойл-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (Ацетазоламид), (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-дион (Клобазам), 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он (Клоназепам), (S)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5H-добенз[b,f]азепин-5-карбоксамид (Эсликарбазепина ацетат), (3-карбамоилокси-2-фенилпропил) карбамат (Фелбамат), 1-(аминометил)циклогексануксусную кислоту (Габапентин), (R)-2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропанамид (Лакосамид), 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'H)-он (Перампанел), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-2,4,6-трион (Фенобарбитал), 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (Фенитоин), 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (Пирацетам), (3S)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту (Прегабалин), 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-4,6-дион (Примидон), этил (2-амино-4-((4-фторбензил)амино)фенил)карбамат (Ретигабин), 1-(2,6-дифторбензил)-1H-

1,2,3-триазол-4-карбоксамид (Руфинамид), (RS)-(E)-4,4-диметил-1-[3,4(метилендиокси)-фенил]-1-пентен-3-ол (Стирипентол), (3R)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновую кислоту (Тиагабин), 2,3:4,5-бис-О-(1-метилэтилиден)-β-D-фруктопиранозы сульфамат (Топирамат), (RS)-4-аминогекс-5-еновую кислоту (Вигабатрин), или бензо[d]изоксазол-3-илметансульфонамид (Зонисамид), или его фармацевтически приемлемую соль. Для полной ясности «активное вещество, обладающее противоэпилептическим эффектом» представляет собой активное вещество, которое может быть применено для предупреждения/профилактики и/или лечения эпилептических приступов у пациента путем частичного или полного подавления клинических или электрографических признаков приступов.

Термин «одновременный» или «одновременно», если его используют в отношении введения активных веществ или фармацевтических композиций, означает, что введение первого активного вещества (или первой фармацевтической композиции, соответственно) все еще продолжается, начинается введение второго активного вещества (или второй фармацевтической композиции соответственно). В частности, термин «одновременный» или «одновременно» означает, что два активных вещества (или две фармацевтические композиции соответственно) вводят в одно и то же время, т.е. с одинаковым временем начала и окончания, как, например, в случае введения двух активных веществ, входящих в одну фармацевтическую композицию.

Термин «последовательно» или «последовательно», если его используют в отношении введения активных веществ или фармацевтических композиций, означает, что введение второго активного вещества (или второй фармацевтической композиции, соответственно) начинается менее чем через один час после того, как было завершено введение первого активного вещества (или первой фармацевтической композиции соответственно).

Термин «отдельный» или «отдельно», если его используют в отношении введения активных веществ или фармацевтических композиций, означает, что введение второго активного вещества (или второй фармацевтической композиции, соответственно) начинается через один час или более (и примерно до двенадцати часов или примерно до 24 часов) после того, как было завершено последнее предшествующее введение первого активного вещества (или первой фармацевтической композиции соответственно).

Выражения «вводить в комбинации» или «для применения в комбинации» означают одновременное, последовательное или раздельное, предпочтительно последовательное, введение активных веществ или фармацевтических композиций.

5 Используемый в настоящей заявке термин «путь введения» относится к пути, по которому активное вещество (например, в форме фармацевтической композиции в конкретной лекарственной форме) попадает в организм. Активные вещества могут быть введены энтеральным (в особенности пероральным) или парентеральным введением (включая местное применение или ингаляцию).
10 Примерами лекарственных форм, которые могут быть использованы для введения активных веществ являются таблетки, капсулы, пилюли, гранулы, порошки, растворы, суспензии, эмульсии, инъеклируемые водные или масляные растворы или суспензии, суппозитории, кремы, гели, ушные или глазные капли, спрей для носа, наклеиваемые пластыри или аэрозоли. Предпочтение отдают
15 лекарственным формам для перорального введения, таким как таблетки, капсулы, пилюли, растворы или суспензии. В случае, когда в отдельных фармацевтических композициях содержатся два активных вещества, то указанные разделенные фармацевтические композиции можно вводить одним и тем же или разными путями введения с использованием одинаковых или разных
20 лекарственных форм.

Получение фармацевтических композиций можно осуществлять способом, который хорошо известен любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание (2005), часть 5, “Pharmaceutical Manufacturing” [опубликовано Lippincott Williams &
25 Wilkins]) посредством введения СОЕДИНЕНИЯ 1 или его фармацевтически приемлемой соли и/или второго активного вещества, обладающего противозепитическим действием, как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 44), или его фармацевтически приемлемой соли, по выбору в комбинации с другими терапевтически ценными веществами в галеновую
30 лекарственную форму вместе с пригодными, нетоксическими, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими носителями и, при желании, обычными фармацевтическими вспомогательными средствами.

Оптимальный режим дозирования (т.е. величина дозы и частота приема лекарственного средства) для каждого из двух активных веществ

фармацевтической комбинации в соответствии с настоящим изобретением может варьироваться в зависимости от пути введения, лекарственной формы, вида подлежащей лечению эпилепсии, и отдельного применяемого второго активного вещества. Кроме того, доза и/или частота приема лекарственного средства могут отличаться на начальном этапе и на последующем этапе лечения для первого и/или второго активного вещества фармацевтической комбинации. Обычно лечение начинают с низкой дозы, которую повышают в течение периода, который варьируется каждого противоэпилептического препарата и продолжается поддерживающей дозой, которая обычно адаптирована для каждого пациента и должна быть самой низкой дозой, обеспечивающей отсутствие приступов (Perucca E et al. (2011) The pharmacological treatment of epilepsy in adults [Фармакологическое лечение эпилепсии у взрослых]. Lancet Neurol 10:446-456; Goldenberg MM (2010) Overview of Drugs Used For Epilepsy and Seizures [Обзор лекарственных средств, используемых при эпилепсии и приступах]. Pharmacy and Therapeutics 35(7): 392-415). Предпочтительная поддерживающая доза для СОЕДИНЕНИЯ 1 составляет от 5 до 600 мг перорально один раз в сутки, в особенности от 10 до 400 мг (предпочтительно от 20 до 400 мг) перорально один раз в сутки, а именно от 10 до 200 мг (предпочтительно от 40 до 200 мг) перорально один раз в сутки.

Настоящее изобретение также охватывает меченые изотопами, в особенности, ^2H (дейтерий) меченые активные вещества, причем активные вещества идентичны активным веществам, которые определены в любом из вариантов осуществления от 1) до 44), за исключением того, что один или каждый из большего количества атомов был заменен на атом, имеющий тот же самый атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречаемой в природе. Меченые изотопами, в особенности ^2H (дейтерий) меченые активные вещества и их фармацевтически приемлемые соли включены в объем притязаний настоящего изобретения. Замещение водорода более тяжелым изотопом ^2H (дейтерий) может привести к большей метаболической стабильности, приводящей, например, к повышенному *in-vivo* периоду полураспада или сниженным необходимым дозам, или может привести к снижению ингибированию ферментов цитохрома P450, в результате чего, например, улучшается профиль безопасности.

В одном варианте осуществления изобретения только одно из двух активных веществ фармацевтической комбинации является меченым изотопами. В предпочтительном варианте осуществления изобретения активные вещества не являются мечеными изотопами, или одно активное вещество не является меченым изотопами, а другое активное вещество является меченым только одним или несколькими атомами дейтерия, или оба активных вещества, каждое мечено только одним или несколькими атомами дейтерия. В наиболее предпочтительном варианте осуществления активные вещества вообще не являются мечеными изотопами. Меченые изотопами активные вещества могут быть получены по аналогии со способами, описанными для немеченых изотопами активных веществ, но с использованием пригодного изотопного варианта приемлемых реагентов или исходных веществ.

Термин «приблизительно», которое находится перед числовым значением «X» в настоящей заявке относится к интервалу, простирающемуся от X минус 10% от X до X плюс 10% от X.

Экспериментальная часть:

Получение СОЕДИНЕНИЯ 1:

СОЕДИНЕНИЕ 1 может быть получено в соответствии с методикой, описанной в WO 2015/186056 или в DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01236. (Bezencon O. et al., J. Med. Chem. (2017)).

Аудиогенная чувствительная к приступам ювенильная мышьяная модель DBA/2J с генерализованными тонико-клоническими приступами

Инбредная линия мышей DBA/2J обладает повышенной общей восприимчивостью к острым генерализованным судорожным приступам, вызванным как фармакологическими, электрическими, так и ювенильными, слуховыми раздражителями. В возрасте от 17 до 28 дней (ювенильные) они демонстрируют тонико-клонические судороги под воздействием громкого звука.

Использовали самцов ювенильных мышей DBA/2J (в возрасте 22-24 дня, с массой тела от 6,6 до 14,5 г). Каждую мышь помещали отдельно в экспозиционную камеру, купол из полусферического акрилового стекла (диаметр: 50 см) внутри шумопоглощающей коробки. После 60 секунд привыкания слуховой раздражитель смешанного частотного звука (15-20 кГц при 110 дБ) воспроизводили из динамика, расположенного в верхней центральной части купола. Раздражитель применяли в течение максимум 60

секунд или до тех пор, пока мышь не продемонстрировала тоническое разгибание задних конечностей.

Звукоизолирующая коробка была оснащена светом и системой камер для наблюдения и регистрации поведенческих приступов, классифицированных следующим образом:

- фаза 0, нет ответа
- фаза 1, неконтролируемые судороги
- фаза 2, клонус
- фаза 3, тоническое разгибание задних конечностей.

В конце эксперимента всех мышей умерщвляли посредством ингаляции CO_2 для оценки концентрации лекарственных веществ в плазме крови и в головном мозге, а также отсутствия фармакокинетического взаимодействия. Вкратце, кровь брали из хвостовой вены с помощью шприца, предварительно заполненного EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислотой) в качестве антикоагулянта, и центрифугировали для получения плазмы (в течение 10 минут, при 4°C и 5000 об./мин. (оборотов в минуту)). Брали образцы головного мозга и гомогенизировали в одном объеме холодного фосфатного буфера (pH 7,4). После экстракции метанолом, концентрации соединения в плазме и головном мозге определяли с помощью жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией.

Проводили различные эксперименты эффективности комбинации. Три различных противоэпилептических препарата первой линии (т.е. вальпроевая кислота (VPA), левитирацетам (LEV) или ламотриджин (LTG)), называемые ниже как противоэпилептические препараты (ПЭП) ниже) использовали в комбинации с N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамидом (СОЕДИНЕНИЕ 1). Каждый эксперимент состоит из четырех групп лечения:

1. Лекарственная основа (10% полиэтиленгликоль 400 (PEG400) / 90% метилцеллюлоза (0,5% в воде; MC0,5 %)), за 3 часа до воздействия слухового раздражителя + лекарственная основа, за 1 час до воздействия слухового раздражителя;

2. СОЕДИНЕНИЕ 1 (в 10% PEG400 / 90% МС0.5 %), за 3 часа до воздействия слухового раздражителя + лекарственная основа, за 1 час до воздействия слухового раздражителя;

3. Лекарственная основа, за 3 часа до воздействия слухового раздражителя + ПЭП (в 10% PEG400 / 90% МС0.5 %), за 1 час до воздействия слухового раздражителя; и

4. СОЕДИНЕНИЕ 1 (в 10% PEG400 / 90% МС0.5 %), за 3 часа до воздействия слухового раздражителя + ПЭП (в 10% PEG400 / 90% МС0.5 %), за 1 час до воздействия слухового раздражителя.

10 Результаты экспериментов по комбинированной эффективности с использованием СОЕДИНЕНИЯ 1 и вальпроевой кислоты (VPA) показаны в Таблице 1.

15 Таблица 1: Эффективность СОЕДИНЕНИЯ 1, VPA или его комбинации у чувствительных к аудиогенным приступам ювенильных мышей DBA/2J, модели генерализованных судорожных приступов (n=9-10/группа) с соответствующей концентрацией в головном мозге и плазме.

Вид		Чувствительные к аудиогенным приступам ювенильные мыши DBA/2J (n = 9-10)			
Введение		Желудочный зонд, 5 мл/кг в 10 % PEG400 / 90 % МС0.5 %			
Оценивание		Максимальная фаза приступов, наблюдаемая при воздействии слухового раздражителя. Данные показаны как средние ± Стандартная ошибка среднего значения (SEM)			
Статистические данные		Тест Крускала-Уоллиса с последующим специальным анализом Данна: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 vs. лекарственная основа; # p < 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.01 vs. СОЕДИНЕНИЕ 1; + p < 0.05, ++ p < 0.01, +++ p < 0.001 vs. VPA			
Переменная		Группа лечения			
		лекарственная основа + лекарственная основа	СОЕДИНЕНИЕ 1, 30 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + VPA, 30 мг/кг	СОЕДИНЕНИЕ 1, 30 мг/кг + VPA, 30 мг/кг
Фаза приступов		3.0 ± 0.0	1.8 ± 0.2 ***	2.9 ± 0.1 ##	2.0 ± 0.3 *
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)		5228 ± 487		5104 ± 375
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		3087 ± 297		3148 ± 296

VPA	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)			1264 ± 399	1006 ± 117
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)			23027 ± 3609	19933 ± 1648

Переменная		Группа лечения			
		лекарственная основа + лекарственная основа	СОЕДИНЕНИЕ 1, 30 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + VPA, 100 мг/кг	СОЕДИНЕНИЕ 1, 30 мг/кг + VPA, 100 мг/кг
Фаза приступов		2.9 ± 0.1	1.7 ± 0.3	2.7 ± 0.2	0.1 ± 0.1 *** ; +++
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)		5233 ± 343		5984 ± 336
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		4621 ± 556		2819 ± 256
VPA	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)			9278 ± 2535	5948 ± 946
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)			68144 ± 6868	63400 ± 3213

Переменная		Группа лечения			
		лекарственная основа + лекарственная основа	СОЕДИНЕНИЕ 1, 30 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + VPA, 200 мг/кг	СОЕДИНЕНИЕ 1, 30 мг/кг + VPA, 200 мг/кг
Фаза приступов		3.0 ± 0.0	1.2 ± 0.2 **	1.7 ± 0.4	0.0 ± 0.0 *** ; +
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)		4387 ± 342		4994 ± 245
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		2832 ± 260		2108 ± 118
VPA	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)			24746 ± 3564	27012 ± 6539
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)			108600 ± 9893	109520 ± 11385

Переменная		Группа лечения			
		лекарственная основа + лекарственная основа	Соединение 1, 10 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + VPA, 100 мг/кг	Соединение 1, 10 мг/кг + VPA, 100 мг/кг
Фаза приступов		3.0 ± 0.0	3.0 ± 0.0	2.8 ± 0.2	2.1 ± 0.2 *** ; ### ; ++
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)		1895 ± 75		2043 ± 178
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		1128 ± 98		710 ± 80
VPA	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)			10124 ± 2040	14628 ± 2906
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)			53690 ± 4036	57270 ± 3762

Переменная		Группа лечения			
		лекарственная основа + лекарственная основа	Соединение 1, 10 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + VPA, 200 мг/кг	Соединение 1, 10 мг/кг + VPA, 200 мг/кг
Фаза приступов		2.9 ± 0.1	2.7 ± 0.3	1.3 ± 0.3 ** ; #	0.8 ± 0.3 *** ; ###
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)		1452 ± 104		1638 ± 52
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		2116 ± 175		1155 ± 73
VPA	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)			44222 ± 4088	34694 ± 4441
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)			132578 ± 10721	122640 ± 11703

Как видно из Таблицы 1, у ювенильных мышей DBA/2J, комбинации
5 СОЕДИНЕНИЯ 1 с вальпроевой кислотой показали синергетический
противоэпилептический эффект на индуцированный аудиогенный приступ по
сравнению с эффектами, наблюдаемыми, когда лекарственные средства вводили
отдельно. Например, комбинация частично эффективной дозы СОЕДИНЕНИЯ 1
(30 мг/кг, тяжесть приступа 2, соответствующая клоническому приступу) с
10 неактивной дозой вальпроевой кислоты (100 мг/кг, тяжесть приступа 3,

соответствующая тоническому выпрямлению задних конечностей) показала синергетический противозPILEPTический эффект и привела к полному подавлению аудиогенно индуцированных приступов. Синергетический эффект не является результатом фармакокинетического взаимодействия, так как концентрации в плазме крови и в головном мозге СОЕДИНЕНИЯ 1 и вальпроевой кислоты были одинаковыми после введения соединений по отдельности или в комбинации.

Результаты экспериментов по комбинированной эффективности с использованием СОЕДИНЕНИЯ 1 и леветирацетама (LEV) показаны в Таблице 2.

Таблица 2: Эффективность СОЕДИНЕНИЯ 1, LEV или их комбинации у чувствительных к аудиогенным приступам ювенильных мышей DBA/2J, модели генерализованных судорожных приступов (n=9-10/группа) с соответствующей концентрацией в головном мозге и плазме.

Вид	Чувствительные к аудиогенным приступам ювенильные мыши DBA/2J (n = 9-10)			
Введение	Желудочный зонд, 5 мл/кг в 10 % PEG400 / 90 % МС0.5 %			
Оценивание	Максимальная фаза приступов, наблюдаемая при воздействии слухового раздражителя. Данные показаны как средние ± SEM			
Статистические данные	Тест Крускала-Уоллиса с последующим специальным анализом Данна: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 vs. лекарственная основа; # p < 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.01 vs. СОЕДИНЕНИЕ 1; + p < 0.05, ++ p < 0.01, +++ p < 0.001 vs. LEV			
Переменная	Группа лечения			
	лекарственная основа + лекарственная основа	Соединение 1, 30 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + LEV, 3 мг/кг	Соединение 1, 30 мг/кг + LEV, 3 мг/кг
Фаза приступов	3.0 ± 0.0	1.9 ± 0.2 *	2.6 ± 0.3	0.6 ± 0.2 ***, +++
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г) Концентрация в плазме - общая (нг/мл)	5042 ± 385 4453 ± 283		5956 ± 330 4534 ± 224
LEV	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г) Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		675 ± 82 1208 ± 76	714 ± 59 1230 ± 64

Переменная		Группа лечения			
		лекарственная основа + лекарственная основа	Соединение 1, 30 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + LEV, 10 мг/кг	Соединение 1, 30 мг/кг + LEV, 10 мг/кг
Фаза приступов		3.0 ± 0.0	1.6 ± 0.2 *	1.4 ± 0.3 *	0.3 ± 0.2 ***
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)		4370 ± 334		5466 ± 533
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		4460 ± 322		4123 ± 315
LEV	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)			2307 ± 207	2149 ± 142
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)			4007 ± 199	3877 ± 226

Переменная		Группа лечения			
		лекарственная основа + лекарственная основа	Соединение 1, 30 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + LEV, 50 мг/кг	Соединение 1, 30 мг/кг + LEV, 50 мг/кг
Фаза приступов		3.0 ± 0.0	1.9 ± 0.3	0.5 ± 0.2 ***	0.1 ± 0.1 ***, #
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)		4662 ± 275		4690 ± 399
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		4142 ± 178		3715 ± 351
LEV	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)			11318 ± 1440	13484 ± 1379
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)			24156 ± 2669	26208 ± 2403

Переменная		Группа лечения			
		лекарственная основа + лекарственная основа	Соединение 1, 10 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + LEV, 1 мг/кг	Соединение 1, 10 мг/кг + LEV, 1 мг/кг
Фаза приступов		3.0 ± 0.0	2.7 ± 0.2	3.0 ± 0.0	1.6 ± 0.4 **, #, ++
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)		1435 ± 55		1934 ± 100
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		1318 ± 77		1498 ± 112

LEV	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)			224 ± 20	310 ± 34
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)			541 ± 48	564 ± 42

Переменная		Группа лечения			
		лекарственная основа + лекарственная основа	СОЕДИНЕНИЕ 1, 10 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + LEV, 3 мг/кг	СОЕДИНЕНИЕ 1, 10 мг/кг + LEV, 3 мг/кг
Фаза приступов		2.8 ± 0.2	2.9 ± 0.1	2.1 ± 0.4	1.1 ± 0.2 **, ##
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)		2379 ± 164		2517 ± 190
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		1858 ± 116		1598 ± 111
LEV	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)			677 ± 70	787 ± 39
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)			1170 ± 53	1250 ± 53

Переменная		Группа лечения			
		лекарственная основа + лекарственная основа	СОЕДИНЕНИЕ 1, 10 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + LEV, 10 мг/кг	СОЕДИНЕНИЕ 1, 10 мг/кг + LEV, 10 мг/кг
Фаза приступов		2.3 ± 0.4	2.7 ± 0.2	1.7 ± 0.4	0.6 ± 0.2 *, ##
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)		1965 ± 138		2026 ± 137
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		1894 ± 113		1586 ± 142
LEV	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)			2131 ± 267	2593 ± 169
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)			4527 ± 473	5779 ± 232

Переменная		Группа лечения			
		лекарственная основа + лекарственная основа	СОЕДИНЕНИЕ 1, 10 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + LEV, 50 мг/кг	СОЕДИНЕНИЕ 1, 10 мг/кг + LEV, 50 мг/кг
Фаза приступов		3.0 ± 0.0	2.7 ± 0.2	1.1 ± 0.3 **, #	0.5 ± 0.2 ***, ###
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)		1743 ± 158		1811 ± 93
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		1785 ± 186		1715 ± 124
LEV	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)			11098 ± 886	12622 ± 549
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)			26502 ± 2814	27010 ± 1349

Как видно из Таблицы 2, у ювенильных мышей DBA/2J, комбинации СОЕДИНЕНИЯ 1 с леветирацетамом показали синергетический противозипилептический эффект на индуцированный аудиогенный приступ по сравнению с эффектами, наблюдаемыми, когда лекарственные средства вводили отдельно. Например, комбинация неактивной дозы СОЕДИНЕНИЯ 1 (10 мг/кг, тяжесть приступа 3, соответствующая тоническому выпрямлению задних конечностей), а неактивная доза леветирацетама (1 мг/кг, тяжесть приступа 3, соответствующая тоническому выпрямлению задних конечностей) показала синергетический противозипилептический эффект и приводила к аудиогенно индуцированным приступам пониженной степени тяжести (1.6). Синергетический эффект не является результатом фармакокинетического взаимодействия, так как концентрации в плазме крови и в головном мозге СОЕДИНЕНИЯ 1 и LEV были одинаковыми после введения соединений по отдельности или в комбинации.

Результаты экспериментов по комбинированной эффективности с использованием СОЕДИНЕНИЯ 1 и ламотриджина (LTG) показаны в Таблице 3.

Таблица 3: Эффективность СОЕДИНЕНИЯ 1, LTG или их комбинации у чувствительных к аудиогенным приступам ювенильных мышей DBA/2J, модели

генерализованных судорожных приступов (n=9-10/группа) с соответствующей концентрацией в головном мозге и плазме.

Вид	Чувствительные к аудиогенным приступам ювенильные мыши DBA/2J (n = 9-10)				
Введение	Желудочный зонд, 5 мл/кг в 10 % PEG400 / 90 % MC0.5 %				
Оценивание	Максимальная фаза приступов, наблюдаемая при воздействии слухового раздражителя. Данные показаны как средние ± SEM				
Статистические данные	Тест Крускала-Уоллиса с последующим специальным анализом Данна: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 vs. лекарственная основа; # p < 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.01 vs. СОЕДИНЕНИЕ 1; + p < 0.05, ++ p < 0.01, +++ p < 0.001 vs. LTG				
Переменная		Группа лечения			
		лекарственная основа + лекарственная основа	Соединение 1, 30 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + LTG, 3 мг/кг	Соединение 1, 30 мг/кг + LTG, 3 мг/кг
Фаза приступов		2.7 ± 0.2	2.0 ± 0.3	1.9 ± 0.2	0.9 ± 0.3 ***
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)		4558 ± 317		5032 ± 238
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		4652 ± 243		4550 ± 293
LTG	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)			1491 ± 128	1367 ± 100
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)			293 ± 27	284 ± 18

Переменная		Группа лечения			
		лекарственная основа + лекарственная основа	Соединение 1, 30 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + LTG, 10 мг/кг	Соединение 1, 30 мг/кг + LTG, 10 мг/кг
Фаза приступов		3.0 ± 0.0	2.1 ± 0.2	1.4 ± 0.3 **	0.2 ± 0.2 ***, ##
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)		4224 ± 261		4260 ± 350
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		4556 ± 285		3965 ± 372

LTG	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)			3262 ± 144	3658 ± 310
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)			1203 ± 77	1332 ± 102

Переменная		Группа лечения			
		лекарственная основа + лекарственная основа	СОЕДИНЕНИЕ 1, 30 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + LTG, 30 мг/кг	СОЕДИНЕНИЕ 1, 30 мг/кг + LTG, 30 мг/кг
Фаза приступов		3.0 ± 0.0	1.9 ± 0.3	0.2 ± 0.2 ***, #	0.0 ± 0.0 ***, ##
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)		3618 ± 159		3286 ± 170
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		3968 ± 258		2915 ± 150
LTG	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)			8888 ± 248	8562 ± 853
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)			3562 ± 165	2797 ± 475

Переменная		Группа лечения			
		лекарственная основа + лекарственная основа	СОЕДИНЕНИЕ 1, 10 мг/кг + лекарственная основа	лекарственная основа + LTG, 10 мг/кг	СОЕДИНЕНИЕ 1, 10 мг/кг + LTG, 10 мг/кг
Фаза приступов		2.9 ± 0.1	2.8 ± 0.2	1.1 ± 0.3 ***, ###	1.4 ± 0.3 **, ##
СОЕДИНЕНИЕ 1	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)		1197 ± 80		1420 ± 165
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)		1522 ± 109		1286 ± 140
LTG	Концентрация в головном мозге - общая (нг/г)			4054 ± 323	3687 ± 393
	Концентрация в плазме - общая (нг/мл)			930 ± 77	859 ± 101

Как видно из Таблицы 3, у ювенильных мышей DBA/2J, комбинации
5 СОЕДИНЕНИЯ 1 с ламотриджином показали синергетический

противоэпилептический эффект на индуцированный аудиогенный приступ по сравнению с эффектами, наблюдаемыми, когда лекарственные средства вводили отдельно. Например, комбинация частично эффективной дозы СОЕДИНЕНИЯ 1 (30 мг/кг, тяжесть приступа 2, соответствующая клоническому приступу) и частично эффективной дозы ламотриджина (3 мг/кг, тяжесть приступа 2, соответствующая клоническому приступу) показала увеличенный противоэпилептический эффект и привела к аудиогенно индуцированным приступам пониженной степени тяжести (1 соответствующей неконтролируемым судорогам). Эффект не является результатом фармакокинетического взаимодействия, так как концентрации в плазме крови и в головном мозге СОЕДИНЕНИЯ 1 и ламотриджина были одинаковыми после введения соединений по отдельности или в комбинации.

Фармацевтическая композиция, содержащая СОЕДИНЕНИЕ 1:

Фармацевтическую композицию, содержащую 10 мг СОЕДИНЕНИЯ 1, готовили в виде твердых желатиновых капсул (350 мг), с использованием нижеследующих ингредиентов:

Ингредиенты	Роль	мг/кпс	%
СОЕДИНЕНИЕ 1	Активное вещество	10.00	2.86
МКЦ (Avicel PH101)	Наполнитель 1	207.38	59.25
Маннит (Parateck M200)	Наполнитель 2	88.87	25.39
ПВП (Повидон, Коллидон 30)	Связующее вещество	17.50	5.00
сшитый ПВП (Кросповидон, Коллидон CL)	Разрыхлитель	17.50	5.00
Безводный диоксид кремния (Aerosil 200)	Вещество, способствующее скольжению	5.25	1.50
Стеарат магния (LUB Stab)	Смазывающее вещество	3.50	1.00
Общее		350.00	100.00

Сокращения:

кпс: капсула; МКЦ: микрокристаллическая целлюлоза; ПВП: поливинилпирролидон

Твердые желатиновые капсулы могут быть получены в соответствии со следующим способом:

Стадия	Операция
1	Просеивание внутренней фазы (смесь МКЦ, маннита, повидона и кросповидона) с помощью сита 800 мкм
2	Перемешивание с помощью шейкерного миксера Turbula® (10 мин. при 32 об./мин.: Смесь А)
3	Объединение СОЕДИНЕНИЯ 1 со смесью А (1 : 5 по весу) и перемешивание с помощью шейкерного миксера Turbula® (15 мин. при 32 об./мин.: Смесь В)
4	Просеивание Смеси В с помощью сита 800 мкм
5	Перемешивание смеси В с помощью шейкерного миксера Turbula® (15 мин. при 32 об./мин.)
6	Перенос Смеси В в емкость с остальной Смесью А (Смесь С)
7	Перемешивание Смеси С с помощью шейкерного миксера Turbula® (15 мин. при 32 об./мин.)
8	Прессование и грануляция на сите 800 мкм посредством роликового пресса (Mini-Pactor)
9	Перемешивание с помощью шейкерного миксера Turbula® (10 мин. при 32 об./мин.)
10	Просеивание безводного диоксида кремния (вещество, способствующее скольжению) с помощью сита 800 мкм и добавление к Смеси С
11	Перемешивание с помощью шейкерного миксера Turbula® (2 мин. при 32 об./мин.: Смесь D)
12	Просеивание стеарата магния (Lubricant) с помощью сита 800 мкм и добавление к Смеси D
13	Перемешивание с помощью шейкерного миксера Turbula® (10 мин. при 32 об./мин.: Смесь А) Turbula® (2 мин. при 32 об./мин.: Смесь E)
14	Капсулирование с твердыми желатиновыми капсулами 0 размера

об./мин.: число оборотов в минуту

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая первое активное вещество, которое представляет собой N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид или его
5 фармацевтически приемлемую соль и второе активное вещество, обладающее противозепилептическим действием, или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой второе активное
10 вещество выбирают из группы, включающей 5H-добензо[b,f]азепин-5-карбоксамид, (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион, 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин, (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид, 10,11-дигидро-10-оксо-5H-добензо[b,f]азепин-5-карбоксамид, 2-пропилпентановая кислота, N-(5-сульфамойл-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид, (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид, 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-дион, 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он, (S)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5H-добензо[b,f]азепин-5-карбоксамид, (3-карбамоилокси-2-фенилпропил) карбамат, 1-(аминометил)циклогексануксусную кислоту, (R)-2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропанамид, 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-
20 бипиридинил-6'(1'H)-он, 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-2,4,6-трион, 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид, (3S)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту, 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-4,6-дион, этил (2-амино-4-((4-фторбензил)амино)фенил)карбамат, 1-(2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, (RS)-(E)-4,4-диметил-1-
25 [3,4(метилendioкси)-фенил]-1-пентен-3-ол, (3R)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновую кислоту, 2,3:4,5-бис-О-(1-метилэтилиден)-β-D-фруктопиранозы сульфамат, (RS)-4-аминогекс-5-еновая кислота, и бензо[d]изоксазол-3-илметансульфонамид; или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

30

3. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой второе активное
вещество выбирают из группы, включающей 5H-добензо[b,f]азепин-5-
карбоксамид, (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион, 6-(2,3-дихлорфенил)-
1,2,4-триазин-3,5-диамин, (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид, 10,11-

дигидро-10-оксо-5*H*-дибенз[b,f]азепин-5-карбоксамид и 2-пропилпентановую кислоту; или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

5 4. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей (*RS*)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион, 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин, (*S*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид, 2-пропилпентановую кислоту, и 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он; или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

10

5. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой второе активное вещество выбирают из группы, включающей (*S*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид и 2-пропилпентановую кислоту; или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше.

15

6. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой второе активное вещество представляет собой (*S*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид или его фармацевтически приемлемую соль.

20

7. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой второе активное вещество представляет собой 2-пропилпентановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

25

8. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой второе активное вещество представляет собой (2*S*)-2-[(4*R*)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид или его фармацевтически приемлемую соль.

30

9. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1 - 8, в которой первое и второе активное вещество содержатся в одной фармацевтической композиции.

10. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1 - 8, в которой первое и второе активное вещество содержатся в отдельных фармацевтических композициях.

11. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1 - 10 для применения в качестве лекарственного средства.

5 12. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1 - 10 для применения в предупреждении и/или лечении эпилепсии.

13. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1 - 10 для применения в предупреждении и/или лечении тонико-клонических и/или абсансных приступов.

10

14. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего начала N-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель, причем фармацевтическую композицию вводят в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей в качестве действующего начала, 5H-добензо[b,f]азепин-5-карбоксамид, (RS)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион, 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин, (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид, 10,11-дигидро-10-оксо-5H-добенз[b,f]азепин-5-карбоксамид, 2-пропилпентановую кислоту, N-(5-сульфамоил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид, (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид, 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-дион, 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он, (S)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5H-добенз[b,f]азепин-5-карбоксамид, (3-карбамоилокси-2-фенилпропил) карбамат, 1-(аминометил)циклогексануксусную кислоту, (R)-2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропанамид, 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'H)-он, 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-2,4,6-трион, 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид, (3S)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту, 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-4,6-дион, этил (2-амино-4-((4-фторбензил)амино)фенил)карбамат, 1-(2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, (RS)-(E)-4,4-диметил-1-[3,4(метилendioкси)-фенил]-1-пентен-3-ол, (3R)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновую кислоту, 2,3:4,5-бис-O-(1-метилэтилиден)-β-D-фруктопиранозы сульфат, (RS)-4-аминогекс-5-еновую кислоту, или бензо[d]изоксазол-3-илметансульфонамид,

15

20

25

30

или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего
5 начала 5*H*-добензо[*b,f*]азепин-5-карбоксамид, (*RS*)-3-этил-3-метил-пирролидин-
2,5-дион, 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин, (*S*)-2-(2-
оксопирролидин-1-ил)бутанамид, 10,11-дигидро-10-оксо-5*H*-добенз[*b,f*]азепин-
5-карбоксамид, 2-пропилпентановая кислота, *N*-(5-сульфамойл-1,3,4-тиадиазол-
2-ил)ацетамид, (*2S*)-2-[(*4R*)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид, 7-
10 хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-дион, 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-
дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он, (*S*)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5*H*-
добенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид, (3-карбамоилокси-2-фенилпропил) карбамат,
1-(аминометил)циклогексануксусную кислоту, (*R*)-2-ацетамидо-*N*-бензил-3-
метоксипропанамид, 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'*H*)-он, 5-
15 этил-5-фенил-1,3-диазинан-2,4,6-трион, 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион, 2-
(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид, (*3S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановую
кислоту, 5-этил-5-фенил-1,3-диазинан-4,6-дион, этил (2-амино-4-((4-
фторбензил)амино)фенил)карбамат, 1-(2,6-дифторбензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-
карбоксамид, (*RS*)-(*E*)-4,4-диметил-1-[3,4(метилendioкси)-фенил]-1-пентен-3-ол,
20 (*3R*)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновую
кислоту, 2,3:4,5-бис-*O*-(1-метилэтилиден)- β -*D*-фруктопиранозы сульфамат, (*RS*)-
4-аминогекс-5-еновую кислоту, или бензо[*d*]изоксазол-3-илметансульфонамид,
или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один
терапевтически инертный наполнитель, причем фармацевтическую композицию
25 вводят в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей в
качестве действующего начала *N*-[1-(5-Циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-
3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид, или его
фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически
инертный наполнитель.

30

16. Набор частей, включающий в себя первую фармацевтическую
композицию, содержащую в качестве действующего начала *N*-[1-(5-Циано-
пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-
фенил]-ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей

мере один терапевтически инертный наполнитель; и вторую фармацевтическую композицию, содержащую в качестве действующего начала 5*H*-дibenzo[*b,f*]азепин-5-карбоксамид, (*RS*)-3-этил-3-метил-пирролидин-2,5-дион, 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин, (*S*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид, 10,11-дигидро-10-оксо-5*H*-дibenzo[*b,f*]азепин-5-карбоксамид, 2-пропилпентановую кислоту, *N*-(5-сульфамойл-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид, (*2S*)-2-[(*4R*)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид, 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,5-бензодиазепин-2,4-дион, 5-(2-хлорфенил)-7-нитро-1,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-он, (*S*)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5*H*-дibenzo[*b,f*]азепин-5-карбоксамид, (3-карбамоилокси-2-фенилпропил) карбамат, 1-(аминометил)циклогексануксусную кислоту, (*R*)-2-ацетидамо-*N*-бензил-3-метоксипропанамид, 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'*H*)-он, 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-2,4,6-трион, 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид, (*3S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту, 5-этил-5-фенил-1,3-дiazинан-4,6-дион, этил (2-амино-4-((4-фторбензил)амино)фенил)карбамат, 1-(2,6-дифторбензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, (*RS*)-(*E*)-4,4-диметил-1-[3,4(метилendioкси)-фенил]-1-пентен-3-ол, (*3R*)-1-[4,4-бис(3-метил-2-тиенил)-3-бутен-1-ил]-3-пиперидинкарбоновую кислоту, 2,3:4,5-бис-*O*-(1-метилэтилиден)- β -*D*-фруктопиранозы сульфат, (*RS*)-4-аминогекс-5-еновую кислоту, или бензо[*d*]изоксазол-3-илметансульфонамид, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.