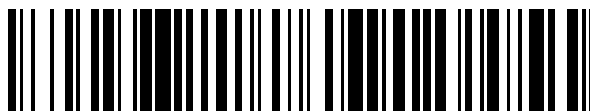


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 908 641**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19	(2006.01)	A61K 31/53	(2006.01)
A61K 31/195	(2006.01)	A61K 31/55	(2006.01)
A61K 31/197	(2006.01)	A61K 31/551	(2006.01)
A61K 31/27	(2006.01)	A61K 31/5513	(2006.01)
A61K 31/4015	(2006.01)	A61P 25/08	(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)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2017 PCT/EP2017/082981**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2018 WO18109152**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2017 E 17828874 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.02.2022 EP 3554490**

54 Título: **Combinación farmacéutica que comprende un bloqueador del canal del calcio de tipo T**

30 Prioridad:

16.12.2016 WO PCT/EP2016/081455

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.05.2022

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**KESSLER, MELANIE y
ROCH, CATHERINE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 908 641 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación farmacéutica que comprende un bloqueador del canal del calcio de tipo T

- 5 La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende un primer principio activo que es N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un segundo principio activo que tiene un efecto antiepiléptico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición duradera a generar convulsiones y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta afección (Berg A. T. *et al.*, (2011) "New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century". *Epilepsia* 52:1058-1062; Berg A. T. *et al.* (2010) "Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology", 2005-2009. *Epilepsia* 51:676-685). Los pacientes epilépticos sufren convulsiones espontáneas recurrentes que pueden presentar diferentes fenotipos que varían de breves lapsos de atención leves o espasmos musculares a convulsiones intensas y prolongadas. Las convulsiones son acontecimientos transitorios debido a una actividad neuronal anómala, excesiva o sincrónica en el cerebro. Se clasifican como convulsiones focales cuando permanecen restringidas a redes en un hemisferio o como convulsiones generalizadas (de ausencia, mioclónicas, tonicoclónicas, tónicas y atónicas) cuando afectan rápidamente a redes distribuidas bilateralmente.
- 15 20 Los Fármacos AntiEpilépticos (FAE) tienen por objeto reducir la actividad convulsiva. Los FAE aprobados en la actualidad actúan principalmente en múltiples canales iónicos (Ca^{2+} , Na^+ , K^+ o Cl^-), sistemas sinápticos y receptores de aminoácidos, en neuronas y células gliales. Actualmente, los FAE se prescriben principalmente en función de la consideración del tipo de convulsiones, comorbilidades y medicamentos concomitantes del individuo (Perucca E. *et al.* (2011) "The pharmacological treatment of epilepsy in adults". *Lancet Neurol* 10:446-456; Franco V *et al.* (2016) "Challenges in the clinical development of new antiepileptic drugs". *Pharmacol Res* 103:95-104), pero también se tienen en cuenta la edad, el sexo y la capacidad de procrear. Ni siquiera hoy en día existen herramientas fiables para predecir las respuestas clínicas de cada paciente.
- 25 30 Los pacientes recién diagnosticados reciben uno de los tratamientos de primera línea (tales como Carbamazepina, Etosuximida, Lamotrigina, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Fenitoína, Topiramato, Ácido valproico o sales de los mismos) escogido en función de las características individuales del paciente. El tratamiento suele comenzar con una dosis baja que se aumenta progresivamente durante un período que varía para cada fármaco. La dosis de mantenimiento normalmente se adapta a cada paciente, y debe ser la dosis más baja que evite las convulsiones.
- 35 40 Esta dosis de mantenimiento inicial seleccionada se puede aumentar cuando las convulsiones reaparezcan (Perucca E. *et al.* (2011) "The pharmacological treatment of epilepsy in adults". *Lancet Neurol* 10:446-456). Aproximadamente el 50 % de los pacientes epilépticos adultos permanecerán en monoterapia con el FAE inicial prescrito, lo que significa que lograron la ausencia de convulsiones sin efectos secundarios intolerables. Para el 50 % restante, el tratamiento necesita adaptación, y una opción común es la combinación de varios FAE. Las epilepsias farmacorresistentes representan aproximadamente el 30 % de la población epiléptica, y han sido definidas por la Liga internacional contra la epilepsia (ILAE, *International League Against Epilepsy*) como la imposibilidad de lograr la ausencia de convulsiones a pesar de ensayos adecuados de al menos dos pautas de FAE escogidas adecuadamente y toleradas, administradas solas o combinadas. (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". *Epilepsia* 51:1069-1077). La mayoría de los pacientes con epilepsia refractaria toman 2, 3 o 4 FAE diferentes. Dado que actualmente hay más de 25 FAE disponibles en el mercado, en teoría, existe una gran cantidad de combinaciones posibles. Esto explica la recomendación de una politerapia justificada, es decir, una combinación de FAE con diferentes propiedades farmacológicas (Brodie M. J. *et al.* (2011) "Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter?" *Epilepsy Behav* 21:331-341; Brodie M. J. *et al.* (2011) "Combining antiepileptic drugs - rational polytherapy?" *Seizure* 20:369-375; Brodie M. J. (2016) "Pharmacological Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Adults: a Practical Guide". *Curr Neurol Neurosci Rep* 16:82). De hecho, la terapia de combinación más exitosa se observa con fármacos que tienen diferentes mecanismos de acción (Stephen L. J. *et al.* (2012) "Antiepileptic drug combinations - have newer agents altered clinical outcomes?" *Epilepsy Res* 98:194-198; Brodie M. J. (2016) "Pharmacological Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Adults: a Practical Guide". *Curr Neurol Neurosci Rep* 16:82). Sin embargo, el análisis retrospectivo de una extensa base de datos de tratamiento con FAE en pacientes refractarios mostró que la combinación de más de 2 fármacos, en la mayoría de los casos, no es significativamente beneficiosa para los pacientes (Poolos N. P. *et al.* (2012) "Comparative efficacy of combination drug therapy in refractory epilepsy". *Neurology* 78:62-68).
- 45 50 55 60 El calcio (Ca^{2+}) es un importante elemento de transducción de señales en las neuronas, y su entrada en la célula está estrechamente regulada por dos clases principales de canales de calcio dependientes del voltaje: los canales de calcio activados por un alto voltaje (HVA [*High-Voltage Activated*]); tipos L, N, P/Q y R) y los canales de calcio activados por un bajo voltaje (LVA [*Low-Voltage Activated*]; tipo T) (Catterall W. A. *et al.* (2005) "International Union of Pharmacology". XLVIII. "Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels". *Pharmacol Rev* 57:411-425).
- 65

Se han descrito tres subtipos de canales de calcio de tipo T con diferentes propiedades electrofisiológicas: $Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$ y $Ca_v3.3$ (Lee J. H. *et al.* (1999) "Cloning and expression of a novel member of the low voltage-activated T-type calcium channel family". *J Neurosci* 19:1912-1921; Perez-Reyes E. (2003) "Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels". *Physiol Rev* 83:117-161). Los canales de calcio de tipo T se expresan ampliamente en el cerebro (Talley E. M. *et al.* (1999) "Differential distribution of three members of a gene family encoding low voltage-activated (T-type) calcium channels". *J. Neurosci* 19:1895-1911), donde desempeñan un papel importante en el control del disparo de ráfagas neuronales rítmicas y las oscilaciones talamocorticales resultantes (Cheong E *et al.* (2014) "T-type $Ca(2+)$ channels in absence epilepsy". *Pflugers Arch* 466:719-734; Lambert RC *et al.* (2014) "The many faces of T-type calcium channels". *Pflugers Arch* 466:415-423).

Se pueden observar oscilaciones anormales mediadas por los canales de calcio de tipo T durante las convulsiones de la Epilepsia Generalizada Idiopática (EGI), en particular, las convulsiones de ausencia, tanto en seres humanos como en animales (Khosravani H. *et al.* (2006) "Voltagegated calcium channels and idiopathic generalized epilepsies". *Physiol Rev* 86:941-966; Zamponi G. W. *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).

De acuerdo con estas observaciones, se identificaron mutaciones en el gen que expresa el subtipo $Ca_v3.2$ en pacientes con epilepsia de ausencia infantil y otras formas de EGI (Khosravani H. *et al.* (2006) "Voltage-gated calcium channels and idiopathic generalized epilepsies". *Physiol Rev* 86:941-966; Heron S. E. *et al.* (2007) "Extended spectrum of idiopathic generalized epilepsies associated with CACNA1H functional variants". *Ann Neurol* 62:560-568; Zamponi G. W. *et al.* (2010) "Role of voltage-gated calcium channels in epilepsy". *Pflugers Arch* 460:395-403; Eckle V. S. *et al.* (2014) "Mechanisms by which a CACNA1H mutation in epilepsy patients increases seizure susceptibility". *J Physiol* 592:795-809). Varias de estas mutaciones aumentan la actividad intrínseca de los canales, mientras que otras aumentan el tráfico intracelular de los canales hacia la membrana plasmática; la mayoría de las mutaciones potencian las corrientes de calcio. Una consecuencia directa de esto es una mayor excitabilidad en las neuronas que presentan una actividad potenciada de estallido, lo que contribuye a la generación de descargas epileptiformes. Son varios los modelos de roedores que confirman la importancia del subtipo de canal $Ca_v3.2$. En modelos genéticos de ratas de epilepsia de ausencia espontánea (GAERS, *Genetic Absence Epilepsy in Rats from Strasbourg*, epilepsia de ausencia de origen genético en ratas de Strasbourg; WAG/Rij), se informó de una mutación de ganancia de función del gen $Ca_v3.2$ (Powell K. L. *et al.* (2009) "A $Ca_v3.2$ T-type calcium channel point mutation has splice-variant-specific effects on function and segregates with seizure expression in a polygenic rat model of absence epilepsy". *J Neurosci* 29:371-380), así como niveles elevados de ARNm de $Ca_v3.2$ y aumento de las corrientes de calcio de tipo T (Tsakiridou E *et al.* (1995) "Selective increase in T-type calcium conductance of reticular thalamic neurons in a rat model of absence epilepsy". *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". *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 Ca^{2+} spike in the thalamus of a rat model of absence epilepsy". *Mol Cell Neurosci* 39:384-399; Powell K. L. *et al.* (2009) "A $Ca_v3.2$ T-type calcium channel point mutation has splice-variant-specific effects on function and segregates with seizure expression in a polygenic rat model of absence epilepsy". *J Neurosci* 29:371-380). También se han descrito canalopatías adquiridas que implican alteraciones a largo plazo de los canales talámicos $Ca_v3.2$ para un modelo de ratón de epilepsia del lóbulo temporal (Graef J. D. *et al.* (2009) "An acquired channelopathy involving thalamic T-type Ca^{2+} channels after status epilepticus". *J Neurosci* 29:4430-4441).

Varias líneas de evidencia vinculan las mutaciones en el subtipo $Ca_v3.1$ con la epilepsia en seres humanos y en modelos animales de roedores. Se han detectado variantes genéticas en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, otra forma de EGI (Lory P *et al.* (2010) "Calcium channelopathies in inherited neurological disorders: Relevance to drug screening for aquired channel disorders". *IDrugs* 13:467-471). La sobreexpresión de los canales $Ca_v3.1$ en ratones conduce a frecuentes convulsiones corticales bilaterales (Ernst W. L. *et al.* (2009) "Genetic enhancement of thalamocortical network activity by elevating alpha 1g-mediated low-voltage-activated calcium current induces pure absence epilepsy". *J. Neurosci* 29:1615-1625), y los ratones con $Ca_v3.1$ inactivado están protegidos de las convulsiones de ausencia (Kim D. *et al.* (2001) "Lack of the burst firing of thalamocortical relay neurons and resistance to absence seizures in mice lacking alpha (1G) T-type $Ca(2+)$ channels". *Neuron* 31:35-45; Song I *et al.* (2004) "Role of the alpha1G T-type calcium channel in spontaneous absence seizures in mutant mice". *J Neurosci* 24:5249-5257).

Sorprendentemente, se encontró que la N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida mostró un efecto sinérgico en un modelo de ratón de convulsiones tonicoclónicas generalizadas al administrarse junto con los FAE existentes.

Descripción de la invención

1) En una primera realización, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende un primer principio activo, que es N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida (también denominado de aquí en adelante "COMPUESTO 1") o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un segundo principio activo que tiene un efecto antiepileptico o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

El COMPUESTO 1 es un antagonista del calcio de tipo triple T selectivo y disponible por vía oral, es decir, el COMPUESTO 1 bloquea los tres subtipos de canales de calcio de tipo T $Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$ y $Ca_v3.3$. Se ha descrito que el COMPUESTO 1 es útil en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que están implicados los canales T de calcio y, especialmente, en el tratamiento de la epilepsia (documento WO 2015/186056). El COMPUESTO 1 se puede preparar de acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento WO 2015/186056.

Debe entenderse que la presente invención abarca el COMPUESTO 1 en cualquier forma, incluidas las formas amorfa y cristalina del COMPUESTO 1. Se ha de entender además que las formas cristalinas del COMPUESTO 1 abarcan todos los tipos de formas cristalinas del COMPUESTO 1, incluidos los polimorfos de la mera molécula, solvatos e hidratos, sales moleculares y cocrystalos (cuando la misma molécula puede cocrystalizarse con diferentes formadores de cocrystalos) siempre que sean adecuados para la administración farmacéutica.

2) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en 5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), (*RS*)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (*S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamida (Oxcarbazepina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico), *N*-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (Acetazolamida), (2*S*)-2-[(4*R*)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida (Brivaracetam), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (Clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), (*S*)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamida (Acetato de eslicarbazepina), (3-carbamoiloxi-2-fenilpropil)carbamato (Felbamato), ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético (Gabapentina), (*R*)-2-acetamido-*N*-bencil-3-metoxipropanamida (Lacosamida), 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona (Perampanel), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona (Fenobarbital), 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína), 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida (Piracetam), ácido (3*S*)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico (Pregabalina), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona (Primidona), (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo (Retigabina), 1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Rufinamida), (*RS*)-(*E*)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol (Estiripentol), ácido (3*R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico (Tiagabina), sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa (Topiramato), ácido (*RS*)-4-aminohex-5-enoico (Vigabatrina) y benzo[*d*]isoxazol-3-il-metanosulfonamida (Zonisamida); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

La carbamazepina (5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamida) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales y las convulsiones tónico-clónicas. Las composiciones farmacéuticas que comprenden carbamazepina están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos, comprimidos masticables, suspensiones y supositorios; estando también los comprimidos disponibles en una forma de liberación prolongada. La dosis total media administrada al día para adultos es de 600 a 2000 mg y normalmente se administra en 2 a 4 dosis. La carbamazepina se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento US 2948718.

La (*RS*)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones de ausencia. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Etosuximida están disponibles en diferentes formas de dosificación, tales como cápsulas o jarabes. La dosis total media administrada al día para adultos es de 750 a 1500 mg y normalmente se administra en 2 o 3 dosis. La Etosuximida se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Sircar SSG (1927), *J. Chem. Soc.* 1252-1256.

La 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales y convulsiones tónico-clónicas. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Lamotrigina están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos y comprimidos dispersables. La dosis total media administrada al día para adultos es de 100 a 400 mg y normalmente se administra en 1 o 2 dosis. La Lamotrigina se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento EP 0021121.

La (*S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales, convulsiones tónico-clónicas y convulsiones mioclónicas. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Levetiracetam están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos y soluciones orales. La dosis total media administrada al día para adultos es de 1000 a 3000 mg y normalmente se administra en 2 dosis. El Levetiracetam se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento US 4943639.

La 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamida (Oxcarbazepina) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales y, secundariamente, convulsiones generalizadas. Las composiciones

farmacéuticas que comprenden Oxcarbazepina están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos y suspensiones orales. La dosis total media administrada al día para adultos es de 1200 a 2400 mg y normalmente se administra en 2 o 3 dosis. La Oxcarbazepina se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento US 3642775.

5 El ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales, convulsiones tónico-clónicas y convulsiones de ausencia. Se entiende que el valproato de sodio es una sal de ácido valproico farmacéuticamente aceptable preferida. Se entiende además que cualquier referencia a "ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refiere al ácido valproico, a una sal farmacéuticamente aceptable de ácido valproico (en especial, valproato de sodio) y a una mezcla de ácido valproico y una sal farmacéuticamente aceptable de ácido valproico tal como, en especial, una mezcla de ácido valproico y valproato sódico (en particular, una mezcla en una proporción molar de divalproato sódico:valproato semisódico de 1:1). Las composiciones farmacéuticas que comprenden ácido valproico y/o valproato de sodio están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos, comprimidos machacables, líquidos y jarabes; estando también los comprimidos y el granulado disponibles en una forma de liberación prolongada. La dosis total media administrada al día para adultos es de 400 a 2000 mg y normalmente se administra en 1 o 2 dosis. El ácido valproico y el valproato de sodio se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento EP 0835859.

20 La *N*-(5-sulfamiloil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (Acetazolamida) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales, convulsiones tónico-clónicas y convulsiones de ausencia. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Acetazolamida están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos y polvo; estando las cápsulas disponibles en una forma de liberación prolongada. La dosis total media administrada al día para adultos es de 250 a 1000 mg y normalmente se administra en 2 o 3 dosis. La Acetazolamida se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento US 2554816.

30 La (2*S*)-2-[(4*R*)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida (Brivaracetam) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Brivaracetam están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos y soluciones. La dosis total media administrada al día para adultos es de 50 a 200 mg y normalmente se administra en 2 dosis. El Brivaracetam se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Kenda B. M. *et al.* (2004), *J. Med. Chem.*, 47, 530-549.

35 La 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (Clobazam) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales y convulsiones tónico-clónicas. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Clobazam están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos y suspensiones. La dosis total media administrada al día para adultos es de 20 a 60 mg y normalmente se administra en 1 o 2 dosis. El Clobazam se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento US 3984398.

45 La 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales, convulsiones tónico-clónicas, convulsiones mioclónicas y convulsiones de ausencia. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Clonazepam están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos y soluciones. La dosis total media administrada al día para adultos es de 1 a 4 mg y normalmente se administra en 2 dosis. El Clonazepam se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento US 3121076.

50 La (S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida (Acetato de eslicarbazepina) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Acetato de eslicarbazepina están disponibles en forma de comprimidos. La dosis total media administrada al día para adultos es de 800 a 1200 mg y normalmente se administra en 1 dosis. El Acetato de eslicarbazepina se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, según lo descrito en el documento WO 2007/012793.

55 El (3-carbamiloiloxi-2-fenilpropil)carbamato (Felbamato) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales y las convulsiones tónico-clónicas. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Felbamato están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos y suspensiones. La dosis total media administrada al día para adultos es de 1200 a 3600mg y normalmente se administra en 3 o 4 dosis. El Felbamato se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento US 2884444.

65 El ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético (Gabapentina) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Gabapentina están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos, cápsulas y soluciones. La dosis total media administrada al día para adultos es de 1800 a 3600 mg y normalmente se administra en 3 dosis. La Gabapentina se puede

preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento US 4024175.

5 La (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropanamida (Lacosamida) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Lacosamida están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos, soluciones y jarabes. La dosis total media administrada al día para adultos es de 200 a 400 mg y normalmente se administra en 2 dosis. La Lacosamida se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, según lo descrito en el Choi D *et al.* (1996), *J. Med. Chem.*, 39, 1907-1916.

10 La 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona (Perampanel) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales y convulsiones tónico-clónicas. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Perampanel están disponibles en forma de comprimidos. La dosis total media administrada al día para adultos es de 4 a 12 mg y normalmente se administra en 1 dosis. El Perampanel se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, según lo descrito en Hibi S *et al.* (2012), *J. Med. Chem.*, 55(23), 10584-10600.

20 La 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona (Fenobarbital) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales y convulsiones tónico-clónicas. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Fenobarbital están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos y soluciones. La dosis total media administrada al día para adultos es de 30 a 180 mg y normalmente se administra en 2 dosis. El Fenobarbital se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento US 1025872.

25 La 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales y convulsiones tónico-clónicas. Se entiende que la Fenitoína sódica es una sal farmacéuticamente aceptable preferida de la Fenitoína. Se entiende además que cualquier referencia a la "Fenitoína o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma" se refiere a la Fenitoína y a una sal farmacéuticamente aceptable de la Fenitoína (en especial, Fenitoína sódica). Las composiciones farmacéuticas que comprenden Fenitoína o Fenitoína sódica están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones y suspensiones. La dosis total media administrada al día para adultos es de 150 a 500 mg y normalmente se administra en 1 o 2 dosis. La Fenitoína se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento US 2409754.

35 La 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida (Piracetam) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones mioclónicas. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Piracetam están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos y soluciones. La dosis total media administrada al día para adultos es de 7,2 a 24 mg y normalmente se administra en 2 o 3 dosis. El Piracetam se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento US 3459738.

40 El ácido (3S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico (Pregabalina) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Pregabalina están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como cápsulas y soluciones. La dosis total media administrada al día para adultos es de 300 a 600 mg y normalmente se administra en 2 dosis. La Pregabalina se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, según lo descrito en Hoekstra *et al.*, *Org. Process Res. Dev.* 1997, 1, 26-38.

50 La 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona (Primidona) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales y las convulsiones tónico-clónicas. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Primidona están disponibles en forma de comprimidos. La dosis total media administrada al día para adultos es de 500 a 1500 mg y normalmente se administra en 2 a 4 dosis. La Primidona se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento GB 1597796.

55 El (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo (Retigabina) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Retigabina están disponibles en forma de comprimidos. La dosis total media administrada al día para adultos es de 900 a 1200 mg y normalmente se administra en 3 dosis. La Retigabina se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, según lo descrito en el documento US 5384330 o en el documento WO 2012/098075.

60 La 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Rufinamida) que se describe es eficaz para el tratamiento de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Rufinamida están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos y suspensiones. La dosis total media administrada al día para adultos es de 200 a 3600 mg y normalmente se administra en 2 dosis. La Rufinamida se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento US 4789680.

65

El (*RS*)-(*E*)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol (Estiripentol) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones tonicoclónicas en la Epilepsia Mioclónica Grave de la Infancia (EMGI o síndrome de Dravet). Las composiciones farmacéuticas que comprenden Estiripentol están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como cápsulas y polvo. La dosis total media administrada al día para adultos es de hasta 50 mg/kg y normalmente se administra en 2 o 3 dosis. El Estiripentol se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento DE 2308494.

El ácido (*3R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidin-carboxílico (Tiagabina) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales. Se entiende que el clorhidrato de ácido (*3R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico es una sal farmacéuticamente aceptable preferida de la Tiagabina. Se entiende además que cualquier referencia al "ácido (*3R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refiere al ácido (*3R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico y a una sal farmacéuticamente aceptable del ácido (*3R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico (en especial, clorhidrato de ácido (*3R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico). Las composiciones farmacéuticas que comprenden ácido (*3R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico y/o clorhidrato de ácido (*3R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico están disponibles en forma de comprimidos. La dosis total media administrada al día para adultos es de 30 a 45 mg y normalmente se administra en 1 a 3 dosis. El ácido (*3R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico y el clorhidrato de ácido (*3R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, según lo descrito en Andersen *et al.*, *J. Med. Chem.* 1993, 36(12), 1716.

El sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranososa (Topiramato) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales y las convulsiones tonicoclónicas. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Topiramato están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos y cápsulas. La dosis total media administrada al día para adultos es de 200 a 400 mg y normalmente se administra en 2 dosis. El Topiramato se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, según lo descrito en Maryanoff *et al.*, *J. Med. Chem.* 1987, 30(5), 880.

El ácido (*RS*)-4-aminohex-5-enoico (Vigabatrina) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Vigabatrina están disponibles en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos y gránulos. La dosis total media administrada al día para adultos es de 1000 a 4000 mg y normalmente se administra en 1 o 2 dosis. La Vigabatrina se puede preparar de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento EP 0427197.

La benzo[d]isoxazol-3-ilmétanosulfonamida (Zonisamida) que se describe es eficaz para el tratamiento de las convulsiones focales. Las composiciones farmacéuticas que comprenden Zonisamida están disponibles en forma de cápsulas. La dosis total media administrada al día para adultos es de 300 a 500 mg y normalmente se administra en 1 o 2 dosis. La Zonisamida se puede preparar de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, según lo descrito en Uno *et al.*, *J. Med. Chem.* 1979, 22(2), 180.

3) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), (*RS*)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (*S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Oxcarbazepina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico), 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína) y sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranososa (Topiramato); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

4) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), (*RS*)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (*S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Oxcarbazepina) y ácido 2-propilpentanoico (Ácido Valproico); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

5) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), (*RS*)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Oxcarbazepina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (Clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona (Fenobarbital), 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona (Primidona), sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranososa (Topiramato) y benzo[d]isoxazol-3-ilmétanosulfonamida (Zonisamida); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

- 6) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en (RS)-3-etil-3-metilpirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico) y sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa (Topiramato); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.
- 7) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en (RS)-3-etil-3-metilpirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina) y ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.
- 8) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Oxcarbapazepina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (Clobazam), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona (Fenobarbital), 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona (Primidona), sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa (Topiramato) y benzo[d]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida (Zonisamida); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.
- 9) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico) y sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa (Topiramato); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.
- 10) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en (RS)-3-etil-3-metilpirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico) y 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.
- 11) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en (RS)-3-etil-3-metilpirrolidin-2,5-diona (Etosuximida) y ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.
- 12) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Oxcarbapazepina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico), (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida (Brivaracetam), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (Clobazam), (S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Acetato de eslicarbapazepina), ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético (Gabapentina), (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropanamida (Lacosamida), 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona (Perampanel), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona (Fenobarbital), 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína), ácido (3S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico (Pregabalina), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona (Primidona), (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo (Retigabina), 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Rufinamida), ácido (3R)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico (Tiagabina), sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metil-etiliden)-β-D-fructopiranososa (Topiramato), ácido (RS)-4-aminohex-5-enoico (Vigabatrina) y benzo[d]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida (Zonisamida); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.
- 13) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Oxcarbapazepina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico), (S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Acetato de eslicarbapazepina), ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético (Gabapentina), (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropanamida (Lacosamida), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona (Fenobarbital), 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína), ácido (3S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico (Pregabalina), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona (Primidona), 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Rufinamida), ácido (3R)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-

piperidincarboxílico (Tiagabina), sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranososa (Topiramato) y benzo[d]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida (Zonisamida); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

5 14) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Oxcarbazepina) y ácido 2-propilpentanoico (Ácido Valproico); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

10 15) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Oxcarbazepina), ácido 2-propil-pentanoico (Ácido valproico) y 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

15 16) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida (Piracetam) y sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranososa (Topiramato); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

20 17) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam) y ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

25 18) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 19) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es (RS)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 20) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

40 21) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

45 22) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Oxcarbazepina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

50 23) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 24) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es N-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (Acetazolamida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

60 25) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida (Brivaracetam) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

65 26) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (Clobazam) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

27) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-

ona (Clonazepam) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

28) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es (*S*)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida (Acetato de eslicarbazepina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

29) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es (3-carbamoiloxi-2-fenilpropil) carbamato (Felbamato) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético (Gabapentina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es (*R*)-2-acetamido-*N*-bencil-3-metoxipropanamida (Lacosamida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

32) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona (Perampanel) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

33) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona (Fenobarbital) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

34) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida (Piracetam) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

36) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es ácido (3*S*)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico (Pregabalina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

37) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona (Primidona) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

38) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo (Retigabina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Rufinamida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

40) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es (*RS*)-(*E*)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol (Estiripentol) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

41) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es ácido (3*R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico (Tiagabina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

42) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilidene)- β -D-fructopiranososa (Topiramato) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

43) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es ácido (*RS*)-4-aminohex-5-enoico (Vigabatrina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

44) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 1), en donde el segundo principio activo es benzo[d]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida (Zonisamida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 45) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 44), en donde el primer y el segundo principio activo están comprendidos en una sola composición farmacéutica.

10 En un caso especial de la realización 45) donde un principio activo se administra con más frecuencia que el otro principio activo, solo una o varias (hasta el número de administraciones para el principio activo administrado con menor frecuencia) de las composiciones farmacéuticas necesarias al día contendrán tanto el primer como el segundo principio activo. Por ejemplo, cuando uno de los dos principios activos se administra una vez al día y el otro principio activo se administra dos veces al día, solo una de las dos composiciones farmacéuticas necesarias al día contendrá tanto el primer como el segundo principio activo, mientras que la otra solo contendrá el principio activo

15 que se administre dos veces al día.

Por otro lado, en el caso de una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 45) donde el primer y/o el segundo principio activo se administran de acuerdo con una pauta de aumento gradual de la dosis, las composiciones farmacéuticas necesarias para el aumento gradual de la dosis contendrán las cantidades de principio

20 activo necesarias para las diferentes etapas de la pauta de aumento gradual de la dosis.

46) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 44), en donde el primer y el segundo principio activo están comprendidos en composiciones farmacéuticas separadas.

25 En caso de que el primer y el segundo principio activo estén comprendidos en composiciones farmacéuticas separadas, se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado; preferentemente, las composiciones farmacéuticas separadas se administran simultánea o secuencialmente, en especial, secuencialmente. En caso de que el primer principio activo se administre, por ejemplo, una vez al día y, el segundo principio activo, dos veces al día, entonces las composiciones farmacéuticas separadas se administran preferentemente una vez al día simultánea o secuencialmente, en especial, secuencialmente. Si se administran secuencialmente o por separado, las composiciones farmacéuticas separadas pueden administrarse en uno u otro orden. El número de administraciones al día puede ser igual o diferente para las composiciones farmacéuticas separadas. Por ejemplo, una composición farmacéutica se puede administrar dos veces al día y la otra composición

30 farmacéutica se puede administrar una o dos veces al día. Preferentemente, la composición farmacéutica que comprende el COMPUESTO 1 se administra una vez al día y la composición farmacéutica que comprende el segundo principio activo se administra una, dos o tres veces al día (más preferentemente, una o dos veces al día). Además, las composiciones farmacéuticas separadas pueden administrarse por la misma vía de administración o por vías diferentes, preferentemente por la misma vía de administración. Lo más preferentemente, las composiciones farmacéuticas separadas se administran por vía oral. El primer y/o el segundo principio activo pueden administrarse independientemente entre sí de acuerdo con una pauta de aumento gradual de la dosis hasta la dosis de mantenimiento respectiva; las composiciones farmacéuticas que comprenden el primer y/o el segundo principio activo necesario para el aumento gradual de la dosis contendrán las cantidades de principio activo requeridas para las diferentes etapas de la pauta de aumento gradual de la dosis.

45 47) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 46) para usar como un medicamento.

50 48) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 46) para usar en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con una disfunción de los canales de calcio de tipo T (y, en particular, de una enfermedad o un trastorno en donde está indicado el bloqueo de los subtipos $Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$ y/o $Ca_v3.3$ de los canales de calcio de tipo T).

55 49) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 46) para usar en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de la epilepsia (en particular, la epilepsia generalizada idiopática).

60 50) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 46) para usar en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de las convulsiones focales y/o generalizadas.

65 51) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 46) para usar en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de las convulsiones focales, tónicas, clónicas, tonicoclónicas, de ausencia, mioclónicas y/o atónicas.

52) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 46) para usar en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas, de ausencia, mioclónicas y/o atónicas.

5 53) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 46) para usar en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas y/o de ausencia.

10 54) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 46) para usar en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas.

15 55) Una realización adicional de la invención se refiere a una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 46) para usar en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de las convulsiones de ausencia.

El término "epilepsia" describe convulsiones recurrentes no provocados, en donde el término "convulsiones" se refiere a una actividad neuronal eléctrica excesiva y/o hipersincrónica. Se divulgan diferentes tipos de "convulsiones", por ejemplo, en Berg *et al.*, *Epilepsia*. 2010; 51(4): 676-685.

20 La presente invención también se refiere a un método para la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno enumerado en una cualquiera de las realizaciones 48) a 55) que comprende administrar a un sujeto (preferentemente un sujeto humano) que lo necesite una cantidad farmacéuticamente activa de una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 46).

25 56) Una realización adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte, en donde la composición farmacéutica se debe administrar junto con una segunda composición farmacéutica que contiene, como principio activo, 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), (RS)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Oxcarbazepina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico), N-(5-sulfamoyl-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (Acetazolamida), (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida (Brivaracetam), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (Clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), (S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Acetato de eslicarbazepina), (3-carbamoyloxi-2-fenilpropil)carbamato (Felbamato), ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético (Gabapentina), (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropanamida (Lacosamida), 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona (Perampanel), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona (Fenobarbital), 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína), 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida (Piracetam), ácido (3S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico (Pregabalina), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona (Primidona), (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo (Retigabina), 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Rufinamida), (RS)-(E)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol (Estiripentol), ácido (3R)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico (Tiagabina), sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranosas (Topiramato), ácido (RS)-4-aminohex-5-enoico (Vigabatrina) o benzo[d]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida (Zonisamida), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

50 57) Una realización adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte, en donde la composición farmacéutica se debe administrar junto con una segunda composición farmacéutica que contiene, como principio activo, (RS)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico) o 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

55 58) Una realización adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 56) o 57) para usar como medicamento.

60 59) Una realización adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 56) o 57) para usar en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno enumerado en una cualquiera de las realizaciones 48) a 55).

65 60) Una realización adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), (RS)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida

(Levetiracetam), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida (Oxcarbazepina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico), *N*-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (Acetazolamida), (2*S*)-2-[(4*R*)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida (Brivaracetam), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (Clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), (S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida (Acetato de eslicarbazepina), (3-carbamoiloxi-2-fenilpropil)carbamato (Felbamato), ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético (Gabapentina), (R)-2-acetamido-*N*-bencil-3-metoxipropanamida (Lacosamida), 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona (Perampanel), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona (Fenobarbital), 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína), 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida (Piracetam), ácido (3*S*)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico (Pregabalina), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona (Primidona), (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo (Retigabina), 1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Rufinamida), (RS)-(E)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol (Estiripentol), ácido (3*R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico (Tiagabina), sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa (Topiramato), ácido (RS)-4-aminohex-5-enoico (Vigabatrina) o benzo[*d*]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida (Zonisamida), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte, en donde la composición farmacéutica se debe administrar junto con una segunda composición farmacéutica que contiene, como principio activo, *N*-[1-(5-cianopiridin-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

61) Una realización adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, (RS)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico) o 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte, en donde la composición farmacéutica se debe administrar junto con una segunda composición farmacéutica que contiene, como principio activo, *N*-[1-(5-cianopiridin-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

62) Una realización adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 60) o 61) para usar como medicamento.

63) Una realización adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 60) o 61) para usar en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno enumerado en una cualquiera de las realizaciones 48) a 55).

64) Una realización adicional de la invención se refiere a un kit de piezas que comprende una primera composición farmacéutica que contiene, como principio activo, *N*-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte; y una segunda composición farmacéutica que contiene, como principio activo, 5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), (RS)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida (Oxcarbazepina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico), *N*-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (Acetazolamida), (2*S*)-2-[(4*R*)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida (Brivaracetam), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (Clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), (S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida (Acetato de eslicarbazepina), (3-carbamoiloxi-2-fenilpropil)carbamato (Felbamato), ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético (Gabapentina), (R)-2-acetamido-*N*-bencil-3-metoxipropanamida (Lacosamida), 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona (Perampanel), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona (Fenobarbital), 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína), 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida (Piracetam), ácido (3*S*)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico (Pregabalina), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona (Primidona), (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo (Retigabina), 1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Rufinamida), (RS)-(E)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol (Estiripentol), ácido (3*R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico (Tiagabina), sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa (Topiramato), ácido (RS)-4-aminohex-5-enoico (Vigabatrina) o benzo[*d*]isoxazol-3-il-metanosulfonamida (Zonisamida), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

65) Una realización adicional de la invención se refiere a un kit de piezas que comprende una primera composición farmacéutica que contiene, como principio activo, *N*-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte; y una segunda composición farmacéutica que contiene, como principio activo, (RS)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico) o 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

66) Una realización adicional de la invención se refiere a un kit de piezas de acuerdo con la realización 64) o 65) que comprende además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las composiciones farmacéuticas.

5 67) Una realización adicional de la invención se refiere a un kit de piezas de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 64) a 66) para usar como un medicamento.

10 68) Una realización adicional de la invención se refiere a un kit de piezas de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 64) a 66) para usar en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno enumerado en una cualquiera de las realizaciones 48) a 55).

15 69) Una realización adicional de la invención se refiere al uso de N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un segundo principio activo que se selecciona del grupo que consiste en 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), (RS)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Oxcarbazepina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico), N-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (Acetazolamida), (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida (Brivaracetam), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (Clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), (S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Acetato de eslicarbazepina), (3-carbamoiloxi-2-fenilpropil)carbamato (Felbamato), ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético (Gabapentina), (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropanamida (Lacosamida), 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona (Perampanel), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona (Fenobarbital), 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína), 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida (Piracetam), ácido (3S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico (Pregabalina), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona (Primidona), (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo (Retigabina), 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Rufinamida), (RS)-(E)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol (Estiripentol), ácido (3R)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico (Tiagabina), sulfamato de 2,3,4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranosas (Topiramato), ácido (RS)-4-aminohex-5-enoico (Vigabatrina) o benzo[d]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida (Zonisamida), o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, para la fabricación de un medicamento para usar en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno enumerado en una cualquiera de las realizaciones 48) a 55).

35 70) Una realización adicional de la invención se refiere al uso de acuerdo con la realización 69), en donde el segundo principio activo es (RS)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico) o 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 71) Una realización adicional de la invención se refiere al uso de N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de un medicamento para usar, junto con un segundo medicamento que comprende 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), (RS)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Oxcarbazepina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico), N-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (Acetazolamida), (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida (Brivaracetam), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (Clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), (S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (Acetato de eslicarbazepina), (3-carbamoiloxi-2-fenilpropil)carbamato (Felbamato), ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético (Gabapentina), (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropanamida (Lacosamida), 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona (Perampanel), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona (Fenobarbital), 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína), 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida (Piracetam), ácido (3S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico (Pregabalina), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona (Primidona), (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo (Retigabina), 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Rufinamida), (RS)-(E)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol (Estiripentol), ácido (3R)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico (Tiagabina), sulfamato de 2,3,4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranosas (Topiramato), ácido (RS)-4-aminohex-5-enoico (Vigabatrina) o benzo[d]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida (Zonisamida), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno enumerado en una cualquiera de las realizaciones 48) a 55).

65 72) Una realización adicional de la invención se refiere al uso de acuerdo con la realización 71), en donde el segundo medicamento comprende (RS)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico) o 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

73) Una realización adicional de la invención se refiere al uso de 5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), (*RS*)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (*S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida (Oxcarbazepina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico), *N*-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (Acetazolamida), (2*S*)-2-[(4*R*)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida (Brivaracetam), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (Clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), (*S*)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida (Acetato de eslicarbazepina), (3-carbamoiloxi-2-fenilpropil)carbamato (Felbamato), ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético (Gabapentina), (*R*)-2-acetamido-*N*-bencil-3-metoxipropanamida (Lacosamida), 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona (Perampanel), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona (Fenobarbital), 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína), 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida (Piracetam), ácido (3*S*)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico (Pregabalina), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona (Primidona), (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo (Retigabina), 1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Rufinamida), (*RS*)-(E)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol (Estiripentol), ácido (3*R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico (Tiagabina), sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa (Topiramato), ácido (*RS*)-4-aminohept-5-enoico (Vigabatrina) o benzo[*d*]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida (Zonisamida), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la fabricación de un medicamento para usar, junto con un segundo medicamento que comprende *N*-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno enumerado en una cualquiera de las realizaciones 48) a 55).

74) Una realización adicional de la invención se refiere al uso de (*RS*)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico) o 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la fabricación de un medicamento para usar, junto con un segundo medicamento que comprende *N*-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno enumerado en una cualquiera de las realizaciones 48) a 55).

Basándose en las dependencias de las diferentes realizaciones 1) a 74) como se ha descrito anteriormente en el presente documento, por tanto, las siguientes realizaciones son posibles, y están previstas y se divulgan específicamente de forma individualizada: 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, 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+46+1, 47+46+2+1, 47+46+3+1, 47+46+4+1, 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, 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, 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, 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,

ES 2 908 641 T3

- 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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 y 74;

En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente, mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas se separan por comas. En otras palabras, "45+2+1", por ejemplo, se refiere a la realización 45) que depende de la realización 2), que depende de la realización 1), es decir, la realización "45+2+1" corresponde a la combinación farmacéutica de la realización 1) limitada adicionalmente por los rasgos distintivos de las realizaciones 2) y 45).

Las definiciones proporcionadas en el presente documento pretenden a aplicarse de manera uniforme a la materia objetivo como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 74), y, haciendo los cambios necesarios, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones a menos que una definición expresamente establecida proporcione una definición más amplia o más restringida. Se entiende bien que una definición o definición preferida de un término o una expresión define y puede reemplazar al término o expresión respectivo independientemente de (y junto con) cualquier definición o definición preferida de todos y cada uno de los demás términos o expresiones que se definen en el presente documento.

Se ha de entender que cualquier referencia a un principio activo definido en una cualquiera de las realizaciones 1) a 74) también se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables de dicho principio activo, según resulte apropiado y oportuno.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada

del compuesto en cuestión y presentan efectos toxicológicos no deseados mínimos. Dichas sales incluyen sales de adición de ácidos y/o bases inorgánicas u orgánicas dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto en cuestión. Para más información, véase, por ejemplo, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 y "Pharmaceutical Salts and Crystals", Johan Wouters y Luc Quere (Eds.), RSC Publishing, 2012.

La expresión "combinación farmacéutica", como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación de dos o más, preferentemente dos, principios activos, en donde los principios activos están comprendidos en una única composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas.

La expresión "principio activo", como se usa en el presente documento, se refiere al componente farmacéuticamente activo de una composición farmacéutica. Los ejemplos de principios activos, como se usan en el presente documento, están en el primer grupo N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida (COMPUESTO 1), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y en un segundo grupo 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Carbamazepina), (RS)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona (Etosuximida), 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina (Lamotrigina), (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam), 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Oxcarbazepina), ácido 2-propilpentanoico (Ácido valproico), N-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (Acetazolamida), (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida (Brivaracetam), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (Clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (Clonazepam), (S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (Acetato de eslicarbazepina), (3-carbamoioloxi-2-fenilpropil)carbamato (Felbamato), ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético (Gabapentina), (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropanamida (Lacosamida), 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinitil-6'(1'H)-ona (Perampanel), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona (Fenobarbital), 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona (Fenitoína), 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida (Piracetam), ácido (3S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico (Pregabalina), 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona (Primidona), (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo (Retigabina), 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Rufinamida), (RS)-(E)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol (Estiripentol), ácido (3R)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico (Tiagabina), sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa (Topiramato), ácido (RS)-4-aminohex-5-enoico (Vigabatrina) o benzo[d]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida (Zonisamida) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por razones de claridad, un "principio activo que tiene un efecto antiepiléptico" es un principio activo que puede utilizarse en la prevención/profilaxis y/o el tratamiento de convulsiones epilépticas en un paciente mediante la supresión total o parcial de los signos clínicos o electrográficos de las convulsiones.

El término "simultánea" o "simultáneamente", cuando se utiliza en relación con la administración de principios activos o de composiciones farmacéuticas, significa que la administración de un primer principio activo (o de una primera composición farmacéutica, respectivamente) aún está en curso cuando se realiza la administración de un segundo principio activo (o de una segunda composición farmacéutica, respectivamente). Especialmente, el término "simultánea" o "simultáneamente" significa que dos principios activos (o dos composiciones farmacéuticas, respectivamente) se administran al mismo tiempo, es decir, en el mismo momento de inicio y de finalización, como es el caso, por ejemplo, de la administración de dos principios activos comprendidos en una sola composición farmacéutica.

El término "secuencial" o "secuencialmente", cuando se utiliza en relación con la administración de principios activos o de composiciones farmacéuticas, significa que la administración de un segundo principio activo (o de una segunda composición farmacéutica, respectivamente) se inicia en menos de una hora después haber finalizado la administración de un primer principio activo (o de una primera composición farmacéutica, respectivamente).

El término "separada" o "por separado", cuando se utiliza en relación con la administración de principios activos o de composiciones farmacéuticas, significa que la administración de un segundo principio activo (o de una segunda composición farmacéutica, respectivamente) se inicia una hora o más (y hasta aproximadamente doce horas, o hasta aproximadamente 24 horas) después de que haya finalizado la última administración precedente de un primer principio activo (o de una primera composición farmacéutica, respectivamente).

Las expresiones "para administrar conjuntamente" o "para usar, conjuntamente" significan la administración simultánea, secuencial o separada, preferentemente secuencial, de principios activos o composiciones farmacéuticas.

La expresión "vía de administración", como se usa en el presente documento, se refiere a la vía por la cual un principio activo (p. ej., en forma de una composición farmacéutica en una determinada forma de dosificación) entra en el organismo. Los principios activos pueden administrarse por vía enteral (en especial, oral) o parenteral (incluida la aplicación tópica o la inhalación). Los ejemplos de formas de dosificación que se pueden utilizar para la administración de los principios activos son comprimidos, cápsulas, pastillas, granulado, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas inyectables, supositorios, cremas, geles, gotas óticas o colirio, aerosol nasal, parches para la piel o aerosoles. Se prefieren las formas de dosificación para la administración oral tales como comprimidos, cápsulas, pastillas, soluciones o suspensiones. En caso de que los dos

principios activos estén comprendidos en composiciones farmacéuticas separadas, dichas composiciones farmacéuticas separadas pueden administrarse por la misma o diferentes vías de administración utilizando las mismas o diferentes formas de dosificación.

- 5 La producción de composiciones farmacéuticas se puede efectuar de una manera que resultará familiar para cualquier experto en la materia (véase, por ejemplo, "Remington, The Science and Practice of Pharmacy", 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams y Wilkins]) aportando el COMPUESTO 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un segundo principio activo que tiene un efecto antiepiléptico, como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 44), o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo, opcionalmente junto con otras sustancias de valor terapéutico, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

- La pauta posológica óptima (es decir, la magnitud de la dosis y la frecuencia de dosificación) para cada uno de los dos principios activos de la combinación farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede variar dependiendo de la vía de administración, la forma de dosificación, el tipo de epilepsia que se vaya a tratar y el segundo principio activo aplicado en particular. Además, la dosis y/o la frecuencia de dosificación pueden ser diferentes durante la fase inicial y la fase posterior del tratamiento para el primer y/o el segundo principio activo de la combinación farmacéutica. Por lo general, el tratamiento comienza con una dosis baja que se debe aumentando gradualmente durante un período que varía para cada fármaco antiepiléptico y se sigue con una dosis de mantenimiento que normalmente se adapta a cada paciente y debe ser la dosis más baja que proporcione la ausencia de convulsiones (Perucca E. *et al.* (2011) "The pharmacological treatment of epilepsy in adults". *Lancet Neurol* 10:446-456; Goldenberg M. M. (2010) "Overview of Drugs Used For Epilepsy and Seizures". *Pharmacy and Therapeutics* 35(7): 392-415). Una dosis de mantenimiento preferida para el COMPUESTO 1 es de 5 a 600 mg por
15 vía oral una vez al día, en especial, de 10 a 400 mg (preferentemente de 20 a 400 mg) por vía oral una vez al día, y en particular de 10 a 200 mg (preferentemente de 40 a 200 mg) por vía oral una vez al día.

- La presente invención también incluye principios activos marcados isotópicamente, en especial, marcados con ²H (deuterio), cuyos principios activos son idénticos a los principios activos definidos en una cualquiera de las realizaciones 1) a 44), excepto que uno o más átomos han sido reemplazados cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los principios activos marcados isotópicamente, en especial marcados con ²H (deuterio) y la sales farmacéuticamente aceptables de los mismos están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución del hidrógeno con el isótopo más pesado ²H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, lo que da lugar, p. ej., al aumento de la semivida *in vivo* o a necesidades de dosificación reducidas, o puede conducir a una inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, produciendo, p. ej., un mejor perfil de seguridad. En una realización, solo uno de los dos principios activos de la combinación farmacéutica está marcado isotópicamente. En una realización preferida de la invención, los principios activos no están marcados isotópicamente, o un principio activo no está marcado isotópicamente y el otro principio activo está marcado solo con uno o con más átomos de deuterio, o cada uno de ambos principios activos está marcado solo con uno o con más átomos de deuterio. En una realización mucho más preferida, los principios activos no están marcados isotópicamente en absoluto. Los principios activos marcados isotópicamente pueden prepararse de forma análoga a los métodos descritos para los principios activos no marcados isotópicamente, pero utilizando la variación isotópica apropiada de reactivos o materiales de partida adecuados.

- 45 En la presente solicitud, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X hasta X más el 10 % de X.

50 **Parte experimental:**

Preparación del COMPUESTO 1:

El COMPUESTO 1 se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2015/186056 o en DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01236. (Bezencon O. *et al.*, *J. Med. Chem.* (2017)).

Modelo de convulsiones tonicoclónicas generalizadas en ratón DBA/2J juvenil sensible a las convulsiones audiogénicas

- 60 La cepa de ratón DBA/2J consanguínea tiene una mayor susceptibilidad general a los ataques convulsivos generalizados agudos inducidos por estímulos farmacológicos, eléctricos o, como juveniles, auditivos. A los 17 a 28 días de vida (juveniles), muestran convulsiones tonicoclónicas cuando se exponen a un tono alto.

- Se utilizaron ratones DBA 2J juveniles macho (22-24 días de vida, peso corporal de entre 6,6 y 14,5 gramos). Se colocó cada ratón individualmente en la cámara de exposición, una cúpula semiesférica de vidrio acrílico (diámetro: 50 cm) dentro de una caja insonorizada. Tras 60 segundos de habituación, se reprodujo un estímulo auditivo de tono de frecuencia mixta (15-20 kHz a 110 dB) desde un altavoz colocado en la parte superior central de la cúpula. El

estímulo se aplicó durante un máximo de 60 segundos o hasta que el ratón mostró extensión tónica de las extremidades posteriores.

5 Se dotó la caja insonorizada de luces y un sistema de cámaras para observar y registrar la respuesta convulsiva conductual clasificada de la siguiente manera:

- fase 0, sin respuesta
- fase 1, animales agitados
- fase 2, clonus
- 10 • fase 3, extensión tónica de las extremidades posteriores.

Al final del experimento, todos los ratones fueron sacrificados por inhalación de CO₂ para evaluar las concentraciones de fármacos en plasma y cerebro y la ausencia de interacción farmacocinética. En resumen, se tomaron muestras de sangre de la vena cava caudalis con una jeringa precargada con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) como anticoagulante y se centrifugaron para producir plasma (durante 10 minutos, a 4 °C y 5000 rpm (series por minuto)). Se tomaron muestras de cerebro y se homogeneizaron en un volumen de tampón de fosfato frío (pH 7,4). Tras la extracción con metanol, se determinaron las concentraciones del compuesto en plasma y cerebro mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas.

20 Se realizan diferentes experimentos de eficacia de la combinación. Se utilizaron tres fármacos antiepilépticos diferentes de primera línea (es decir, ácido valproico (VPA), levetiracetam (LEV) o lamotrigina (LTG)), denominados fármacos antiepilépticos (FAE) a continuación junto con N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida (COMPUESTO 1). Cada experimento consiste en cuatro grupos de tratamiento:

1. Vehículo (10 % de Polietilenglicol400 (PEG400)/90 % de Metilcelulosa (0,5 % en agua; MC0,5 %)), 3 h antes de la exposición al estímulo auditivo + vehículo, 1 h antes de la exposición al estímulo auditivo;
2. COMPUESTO 1 (en 10 % de PEG400/90 % de MC0,5 %), 3 h antes de la exposición al estímulo auditivo + vehículo, 1 h antes de la exposición al estímulo auditivo;
- 30 3. Vehículo, 3 h antes de la exposición al estímulo auditivo + FAE (en 10 % de PEG400/90 % de MC0,5 %), 1 h antes de la exposición al estímulo auditivo; y
4. COMPUESTO 1 (en 10 % de PEG400/90 % de MC0,5 %), 3 h antes de la exposición al estímulo auditivo + FAE (en 10 % de PEG400/90 % de MC0,5 %), 1 h antes de la exposición al estímulo auditivo.

35 En la Tabla 1, se muestran los resultados de los experimentos de eficacia de la combinación utilizando el COMPUESTO 1 y ácido valproico (VPA).

40 **Tabla 1:** Eficacia del COMPUESTO 1, VPA o su combinación en ratones DBA 2J juveniles sensibles a las convulsiones audiogénicas, un modelo de ataques convulsivos generalizados (n = 9-10/grupo) con la concentración cerebral y plasmática correspondiente.

Especie		Ratones DBA 2J macho juveniles sensibles a convulsiones audiogénicas (n = 9-10)			
Administración		Sonda oral, 5 ml/kg en 10 % de PEG400/90 % de MC0,5 %			
Evaluación		Fase de máximas convulsiones observada durante la exposición al estímulo auditivo. Los datos se muestran como la media ± Error Típico de la Media (ETM)			
Estadísticas		Prueba estadística de Kruskal-Wallis seguida del análisis a posteriori de Dunn: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 frente al vehículo; # p < 0,05, ## p < 0,01, ### p < 0,01 frente al COMPUESTO 1; + p < 0,05, ++ p < 0,01, +++ p < 0,001 frente al VPA			
Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + vehículo	vehículo+ VPA, 30 mg/kg	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + VPA, 30 mg/kg
Fase de convulsiones		3,0 ± 0,0	1,8 ± 0,2 ***	2,9 ± 0,1 ##	2,0 ± 0,3 *
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		5228 ± 487		5104 ± 375
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		3087 ± 297		3148 ± 296

(continuación)

VPA	Concentración en cerebro - total (ng/g)			1264 ± 399	1006 ± 117
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			23027 ± 3609	19933 ± 1648

Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + vehículo	vehículo+ VPA, 100 mg/kg	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + VPA, 100 mg/kg
Fase de convulsiones		2,9 ± 0,1	1,7 ± 0,3	2,7 ± 0,2	0,1 ± 0,1 ***, +++
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		5233 ± 343		5984 ± 336
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		4621 ± 556		2819 ± 256
VPA	Concentración en cerebro - total (ng/g)			9278 ± 2535	5948 ± 946
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			68144 ± 6868	63400 ± 3213

Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + vehículo	vehículo+ VPA, 200 mg/kg	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + VPA, 200 mg/kg
Fase de convulsiones		3,0 ± 0,0	1,2 ± 0,2 **	1,7 ± 0,4	0,0 ± 0,0 ***, +
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		4387 ± 342		4994 ± 245
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		2832 ± 260		2108 ± 118
VPA	Concentración en cerebro - total (ng/g)			24746 ± 3564	27012 ± 6539
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			108600 ± 9893	109520 ± 11385

Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 10 mg/kg + vehículo	vehículo+ VPA, 100 mg/kg	COMPUESTO 1, 10 mg/kg + VPA, 100 mg/kg
Fase de convulsiones		3,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0	2,8 ± 0,2	2,1 ± 0,2 ***, ###, ++
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		1895 ± 75		2043 ± 178
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		1128 ± 98		710 ± 80
VPA	Concentración en cerebro - total (ng/g)			10124 ± 2040	14628 ± 2906
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			53690 ± 4036	57270 ± 3762

Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 10 mg/kg + vehículo	vehículo+ VPA, 200 mg/kg	COMPUESTO 1, 10 mg/kg + VPA, 200 mg/kg
Fase de convulsiones		2,9 ± 0,1	2,7 ± 0,3	1,3 ± 0,3 **, #	0,8 ± 0,3 ***, ###
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		1452 ± 104		1638 ± 52
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		2116 ± 175		1155 ± 73
VPA	Concentración en cerebro - total (ng/g)			44222 ± 4088	34694 ± 4441
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			132578 ± 10721	122640 ± 11703

- Como se puede ver en la Tabla 1, en ratones DBA/2J juveniles, las combinaciones del COMPUESTO 1 con ácido valproico mostraron un efecto antiepiléptico sinérgico sobre las convulsiones audiogénicas inducidas en comparación con los efectos observados cuando los fármacos se administraron solos. Por ejemplo, la combinación de una dosis parcialmente eficaz del COMPUESTO 1 (30 mg/kg, intensidad 2 de las convulsiones, correspondiente a la convulsión clónica) con una dosis inactiva de ácido valproico (100 mg/kg, intensidad 3 de las convulsiones, correspondiente a la extensión tónica de las extremidades posteriores) mostró un efecto antiepiléptico sinérgico y condujo a la supresión completa de las convulsiones audiogénicas inducidas. El efecto sinérgico no es el resultado de una interacción farmacocinética, ya que las concentraciones plasmáticas y cerebrales del COMPUESTO 1 y del ácido valproico fueron similares tras la administración de los compuestos solos o combinados.

En la Tabla 2, se muestran los resultados de los experimentos de eficacia de la combinación utilizando el COMPUESTO 1 y levetiracetam (LEV).

- 15 **Tabla 2:** Eficacia del COMPUESTO 1, LEV o su combinación en ratones DBA 2J juveniles sensibles a las convulsiones audiogénicas, un modelo de ataques convulsivos generalizados (n = 9-10/grupo) con la concentración cerebral y plasmática correspondiente.

Especie	Ratones DBA 2J macho juveniles sensibles a convulsiones audiogénicas (n = 9-10)				
Administración	Sonda oral, 5 ml/kg en 10 % de PEG400/90 % de MC0,5 %				
Evaluación	Fase de máximas convulsiones observada durante la exposición al estímulo auditivo. Los datos se muestran como la media ± ETM				
Estadísticas	Prueba estadística de Kruskal-Wallis seguida del análisis a posteriori de Dunn: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 frente al vehículo; # p < 0,05, ## p < 0,01, ### p < 0,01 frente al COMPUESTO 1; + p < 0,05, ++ p < 0,01, +++ p < 0,001 frente al LEV				
Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + vehículo	vehículo+ LEV, 3 mg/kg	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + LEV, 3 mg/kg
Fase de convulsiones		3,0 ± 0,0	1,9 ± 0,2 *	2,6 ± 0,3	0,6 ± 0,2 ***, +++
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		5042 ± 385		5956 ± 330
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		4453 ± 283		4534 ± 224
LEV	Concentración en cerebro - total (ng/g)			675 ± 82	714 ± 59
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			1208 ± 76	1230 ± 64

Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + vehículo	vehículo+ LEV, 10 mg/kg	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + LEV, 10 mg/kg
Fase de convulsiones		3,0 ± 0,0	1,6 ± 0,2 *	1,4 ± 0,3 *	0,3 ± 0,2 ***
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		4370 ± 334		5466 ± 533
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		4460 ± 322		4123 ± 315
LEV	Concentración en cerebro - total (ng/g)			2307 ± 207	2149 ± 142
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			4007 ± 199	3877 ± 226

Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + vehículo	vehículo+ LEV, 50 mg/kg	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + LEV, 50 mg/kg
Fase de convulsiones		3,0 ± 0,0	1,9 ± 0,3	0,5 ± 0,2 ***	0,1 ± 0,1 ***, #
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		4662 ± 275		4690 ± 399
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		4142 ± 178		3715 ± 351
LEV	Concentración en cerebro - total (ng/g)			11318 ± 1440	13484 ± 1379
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			24156 ± 2669	26208 ± 2403

Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 10 mg/kg + vehículo	vehículo+ LEV, 1 mg/kg	COMPUESTO 1, 10 mg/kg + LEV, 1 mg/kg
Fase de convulsiones		3,0 ± 0,0	2,7 ± 0,2	3,0 ± 0,0	1,6 ± 0,4 **, #, ++
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		1435 ± 55		1934 ± 100
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		1318 ± 77		1498 ± 112
LEV	Concentración en cerebro - total (ng/g)			224 ± 20	310 ± 34
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			541 ± 48	564 ± 42

Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 10 mg/kg + vehículo	vehículo+ LEV, 3 mg/kg	COMPUESTO 1, 10 mg/kg + LEV, 3 mg/kg
Fase de convulsiones		2,8 ± 0,2	2,9 ± 0,1	2,1 ± 0,4	1,1 ± 0,2 **, ##
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		2379 ± 164		2517 ± 190
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		1858 ± 116		1598 ± 111
LEV	Concentración en cerebro - total (ng/g)			677 ± 70	787 ± 39
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			1170 ± 53	1250 ± 53

Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 10 mg/kg + vehículo	vehículo+ LEV, 10 mg/kg	COMPUESTO 1, 10 mg/kg + LEV, 10 mg/kg
Fase de convulsiones		2,3 ± 0,4	2,7 ± 0,2	1,7 ± 0,4	0,6 ± 0,2 *, ##
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		1965 ± 138		2026 ± 137
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		1894 ± 113		1586 ± 142
LEV	Concentración en cerebro - total (ng/g)			2131 ± 267	2593 ± 169
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			4527 ± 473	5779 ± 232

Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 10 mg/kg + vehículo	vehículo+ LEV, 50 mg/kg	COMPUESTO 1, 10 mg/kg + LEV, 50 mg/kg
Fase de convulsiones		3,0 ± 0,0	2,7 ± 0,2	1,1 ± 0,3 **, #	0,5 ± 0,2 ***, ###
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		1743 ± 158		1811 ± 93
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		1785 ± 186		1715 ± 124
LEV	Concentración en cerebro - total (ng/g)			11098 ± 886	12622 ± 549
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			26502 ± 2814	27010 ± 1349

- 5 Como se puede ver en la Tabla 2, en ratones DBA/2J juveniles, las combinaciones del COMPUESTO 1 con levetiracetam mostraron un efecto antiepiléptico sinérgico sobre las convulsiones audiogénicas inducidas en comparación con los efectos observados cuando los fármacos se administraron solos. Por ejemplo, la combinación de una dosis inactiva del COMPUESTO 1 (10 mg/kg, intensidad 3 de las convulsiones, correspondiente a la extensión tónica de las extremidades posteriores) y una dosis inactiva de levetiracetam (1 mg/kg, intensidad 3 de las convulsiones, correspondiente a la extensión tónica de las extremidades posteriores) mostró un efecto antiepiléptico sinérgico y condujo a convulsiones audiogénicas inducidas de intensidad reducida (1,6). El efecto sinérgico no es el
- 10

resultado de una interacción farmacocinética, ya que las concentraciones plasmáticas y cerebrales del COMPUESTO 1 y LEV fueron similares tras la administración de los compuestos solos o combinados.

5 En la Tabla 3, se muestran los resultados de los experimentos de eficacia de la combinación utilizando el COMPUESTO 1 y lamotrigina (LTG).

10 **Tabla 3:** Eficacia del COMPUESTO 1, LTG o su combinación en ratones DBA 2J juveniles sensibles a las convulsiones audiogénicas, un modelo de ataques convulsivos generalizados (n = 9-10/grupo) con la concentración cerebral y plasmática correspondiente.

Especie		Ratones DBA 2J macho juveniles sensibles a convulsiones audiogénicas (n = 9-10)			
Administración		Sonda oral, 5 ml/kg en 10 % de PEG400/90 % de MC0,5 %			
Evaluación		Fase de máximas convulsiones observada durante la exposición al estímulo auditivo. Los datos se muestran como la media ± ETM			
Estadísticas		Prueba estadística de Kruskal-Wallis seguida del análisis a posteriori de Dunn: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 frente al vehículo; # p < 0,05, ## p < 0,01, ### p < 0,01 frente al COMPUESTO 1; + p < 0,05, ++ p < 0,01, +++ p < 0,001 frente al LTG			
Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + vehículo	vehículo+ LTG, 3 mg/kg	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + LTG, 3 mg/kg
Fase de convulsiones		2,7 ± 0,2	2,0 ± 0,3	1,9 ± 0,2	0,9 ± 0,3 ***
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		4558 ± 317		5032 ± 238
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		4652 ± 243		4550 ± 293
LTG	Concentración en cerebro - total (ng/g)			1491 ± 128	1367 ± 100
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			293 ± 27	284 ± 18

Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + vehículo	vehículo+ LTG, 10 mg/kg	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + LTG, 10 mg/kg
Fase de convulsiones		3,0 ± 0,0	2,1 ± 0,2	1,4 ± 0,3 **	0,2 ± 0,2 ***, ##
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		4224 ± 261		4260 ± 350
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		4556 ± 285		3965 ± 372
LTG	Concentración en cerebro - total (ng/g)			3262 ± 144	3658 ± 310
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			1203 ± 77	1332 ± 102

Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + vehículo	vehículo+ LTG, 30 mg/kg	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + LTG, 30 mg/kg
Fase de convulsiones		3,0 ± 0,0	1,9 ± 0,3	0,2 ± 0,2 ***, #	0,0 ± 0,0 ***, ##
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		3618 ± 159		3286 ± 170
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		3968 ± 258		2915 ± 150

(continuación)

Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + vehículo	vehículo+ LTG, 30 mg/kg	COMPUESTO 1, 30 mg/kg + LTG, 30 mg/kg
LTG	Concentración en cerebro - total (ng/g)			8888 ± 248	8562 ± 853
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			3562 ± 165	2797 ± 475

Variable		Grupo de tratamiento			
		vehículo + vehículo	COMPUESTO 1, 10 mg/kg + vehículo	vehículo+ LTG, 10 mg/kg	COMPUESTO 1, 10 mg/kg + LTG, 10 mg/kg
Fase de convulsiones		2,9 ± 0,1	2,8 ± 0,2	1,1 ± 0,3 ^{***} , ###	1,4 ± 0,3 ^{**} , ##
COMPUESTO 1	Concentración en cerebro - total (ng/g)		1197 ± 80		1420 ± 165
	Concentración en plasma - total (ng/ml)		1522 ± 109		1286 ± 140
LTG	Concentración en cerebro - total (ng/g)			4054 ± 323	3687 ± 393
	Concentración en plasma - total (ng/ml)			930 ± 77	859 ± 101

- 5 Como se puede ver en la Tabla 3, en ratones DBA/2J juveniles, las combinaciones del COMPUESTO 1 con lamotrigina mostraron un efecto antiepiléptico mejorado sobre las convulsiones audiogénicas inducidas en comparación con los efectos observados cuando los fármacos se administraron solos. Por ejemplo, la combinación de una dosis parcialmente eficaz del COMPUESTO 1 (30 mg/kg, intensidad 2 de las convulsiones, correspondiente a la convulsión clónica) y una dosis parcialmente eficaz de lamotrigina (3 mg/kg, intensidad 2 de las convulsiones, correspondiente a la convulsión clónica) mostró un aumento del efecto antiepiléptico y condujo a convulsiones audiogénicas inducidas de intensidad reducida (1 correspondiente a los animales agitados). El efecto no es el resultado de una interacción farmacocinética, ya que las concentraciones plasmáticas y cerebrales del COMPUESTO 1 y lamotrigina fueron similares tras la administración de los compuestos solos o combinados.

15 Composición farmacéutica que comprende el COMPUESTO 1:

Se preparó una composición farmacéutica que comprendía 10 mg del COMPUESTO 1 en forma de cápsulas de gelatina dura (350 mg) utilizando los siguientes ingredientes:

Ingredientes	Función	mg/cáps.	%
COMPUESTO 1	Principio activo	10,00	2,86
MCC (Avicel PH101)	Carga 1	207,38	59,25
Manitol (Parteck M200)	Carga 2	88,87	25,39
PVP (Povidona, Kollidon 30)	Aglutinante	17,50	5,00
PVP reticulada (Crospovidona, Kollidon CL)	Disgregante	17,50	5,00
Sílice anhidra (Aerosil 200)	Sustancia de deslizamiento	5,25	1,50
Estearato de magnesio (LUB Stab)	Lubricante	3,50	1,00
Total		350,00	100,00

- 20 Abreviaturas:

cáps: cápsula; MCC: celulosa microcristalina; PVP: polivinilpirrolidona

Las cápsulas de gelatina dura se pueden preparar de acuerdo con el siguiente proceso:

- 25

ES 2 908 641 T3

Etapa	Operación
1	Tamizado de la fase interna (mezcla de MCC, Manitol, Povidona y Crospovidona) con tamiz de 800 µm
2	Mezcla con agitador Turbula® (10 min a 32 rpm: Mezcla A)
3	Combinación del COMPUESTO 1 con la Mezcla A (1:5 en peso) y mezcla con un agitador Turbula® (15 min a 32 rpm: Mezcla B)
4	Tamizado de la Mezcla B con un tamiz de 800 µm
5	Combinación de la Mezcla B con un agitador Turbula® (15 min a 32 rpm)
6	Transferencia de la Mezcla B al recipiente con la Mezcla A restante (Mezcla C)
7	Combinación de la Mezcla C con un agitador Turbula® (15 min a 32 rpm)
8	Compactación y granulación en tamiz de 800 µm con compactador de rodillos (Mini-Pactor)
9	Mezcla con agitador Turbula® (10 min a 32 rpm)
10	Tamizado de la Sílice anhidra (Deslizante) con un tamiz de 800 µm y adición a la Mezcla C
11	Mezcla con agitador Turbula® (2 min a 32 rpm: Mezcla D)
12	Tamizado del Estearato de magnesio (Lubricante) con un tamiz de 800 µm y adición a la Mezcla D
13	Mezcla con agitador Turbula® (2 min a 32 rpm: Mezcla E)
14	Encapsulación con cápsulas de gelatina dura de Tamaño 0
rpm: revoluciones por minuto	

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende un primer principio activo que es N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un segundo principio activo que tiene un efecto antiepileptico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en 5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamida, (*RS*)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona, 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina, (*S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida, ácido 2-propilpentanoico, *N*-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida, (2*S*)-2-[(4*R*)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona, 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona, (*S*)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida, (3-carbamoi-oxi-2-fenilpropil)carbamato, ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético, (*R*)-2-acetamido-*N*-bencil-3-metoxipropanamida, 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona, 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona, 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida, ácido (3*S*)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona, (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo, 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, (*RS*)-(*E*)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol, ácido (3*R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranos, ácido (*RS*)-4-aminohex-5-enoico y benzo[*d*]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.
3. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en 5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamida, (*RS*)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona, 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina, (*S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida y ácido 2-propilpentanoico; o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.
4. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en (*RS*)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona, 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina, (*S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, ácido 2-propilpentanoico y 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.
5. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el segundo principio activo se selecciona del grupo que consiste en (*S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida y ácido 2-propilpentanoico; o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.
6. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el segundo principio activo es (*S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
7. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el segundo principio activo es ácido 2-propilpentanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el segundo principio activo es (2*S*)-2-[(4*R*)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
9. Una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el primer y el segundo principio activo están comprendidos en una única composición farmacéutica.
10. Una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el primer y el segundo principio activo están comprendidos en composiciones farmacéuticas separadas.
11. Una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar como un medicamento.
12. Una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en la prevención y/o el tratamiento de la epilepsia.
13. Una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en la prevención y/o el tratamiento de las convulsiones tonicoclónicas y/o de ausencia.
14. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte, para usar como un medicamento, en donde la composición farmacéutica se debe administrar junto con una segunda composición farmacéutica que contiene, como principio activo, 5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamida, (*RS*)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona, 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina, (*S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida, ácido 2-

propilpentanoico, *N*-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida, (2*S*)-2-[(4*R*)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona, 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona, (S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida, (3-carbamoiloxi-2-fenilpropil)carbamato, ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético, (R)-2-acetamido-*N*-bencil-3-metoxipropanamida, 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona, 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona, 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida, ácido (3*S*)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona, (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo, 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, (R*S*)-(E)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol, ácido (3*R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa, ácido (R*S*)-4-aminohex-5-enoico o benzo[*d*]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

15. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, 5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamida, (R*S*)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona, 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina, (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, 10,11-di hidro-10-oxo-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida, ácido 2-propilpentanoico, *N*-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida, (2*S*)-2-[(4*R*)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona, 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona, (S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida, (3-carbamoiloxi-2-fenilpropil)carbamato, ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético, (R)-2-acetamido-*N*-bencil-3-metoxipropanamida, 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1 'H)-ona, 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona, 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida, ácido (3*S*)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona, (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo, 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, (R*S*)-(E)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol, ácido (3*R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa, ácido (R*S*)-4-aminohex-5-enoico o benzo[*d*]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte, para usar como un medicamento, en donde la composición farmacéutica se debe administrar junto con una segunda composición farmacéutica que contiene, como principio activo, *N*-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

16. Un kit de partes que comprende una primera composición farmacéutica que contiene, como principio activo, *N*-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte; y una segunda composición farmacéutica que contiene, como principio activo, 5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamida, (R*S*)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona, 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina, (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida, ácido 2-propilpentanoico, *N*-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida, (2*S*)-2-[(4*R*)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona, 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona, (S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida, (3-carbamoiloxi-2-fenilpropil)carbamato, ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético, (R)-2-acetamido-*N*-bencil-3-metoxipropanamida, 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona, 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona, 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida, ácido (3*S*)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona, (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo, 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, (R*S*)-(E)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol, ácido (3*R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa, ácido (R*S*)-4-aminohex-5-enoico o benzo[*d*]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

17. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, *N*-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte, para usar en la prevención y/o el tratamiento de la epilepsia, en donde la composición farmacéutica se debe administrar junto con una segunda composición farmacéutica que contiene, como principio activo, 5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamida, (R*S*)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona, 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina, (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida, ácido 2-propilpentanoico, *N*-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida, (2*S*)-2-[(4*R*)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona, 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona, (S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida, (3-carbamoiloxi-2-fenilpropil)carbamato, ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético, (R)-2-acetamido-bencil-3-metoxipropanamida, 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona, 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona, 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida, ácido (3*S*)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona, (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo, 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, (R*S*)-(E)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol, ácido (3*R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa, ácido (R*S*)-4-aminohex-5-enoico o benzo[*d*]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

18. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, 5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamida, (R*S*)-3-etil-3-metil-pirrolidin-2,5-diona, 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina, (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida,

10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida, ácido 2-propilpentanoico, *N*-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida, (2*S*)-2-[(4*R*)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamida, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-diona, 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona, (S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamida, (3-carbamoiloxi-2-fenilpropil)carbamato, ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético, (R)-2-acetamido-*N*-bencil-3-metoxipropanamida, 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona, 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-triona, 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida, ácido (3*S*)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, 5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-4,6-diona, (2-amino-4-((4-fluorobencil)amino)fenil)carbamato de etilo, 1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida, (R*S*)-(E)-4,4-dimetil-1-[3,4(metilendioxi)-fenil]-1-penten-3-ol, ácido (3*R*)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidincarboxílico, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa, ácido (R*S*)-4-aminohex-5-enoico o benzo[*d*]isoxazol-3-ilmetanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte, para usar en la prevención y/o el tratamiento de la epilepsia, en donde la composición farmacéutica se debe administrar junto con una segunda composición farmacéutica que contiene, como principio activo, N-[1-(5-cianopiridin-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.