



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **124977** (13) **C2**
(51) МПК

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

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: a 2019 07419</p> <p>(22) Дата подання заявки: 15.12.2017</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 23.12.2021</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: PCT/EP2016/081455</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 16.12.2016</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.09.2019, Бюл.№ 17</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 22.12.2021, Бюл.№ 51</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2017/082981, 15.12.2017</p>	<p>(72) Винахідник(и): Кесслер Мелані (СН), Рох Катерін (СН)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ІДОРСІЯ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛТД, Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Switzerland (CH)</p> <p>(74) Представник: Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2015/186056 A1, 10.12.2015; WO 2013/032351 A1, 07.03.2013; OLIVIER BEZENÇON ET AL, "Milestones to the Discovery of T-type Calcium Channel Blockers for the Treatment of Generalized Epilepsies", CHIMIA INTERNATIONAL JOURNAL FOR CHEMISTRY, (20171025), vol. 71, no. 10, doi:10.2533/chimia.2017.722, ISSN 0009-4293, pages 722 - 729, XP055453243 [AP] 1-16 * See 6. Conclusion on page 728;; figure 5; compound 20 *; OLIVIER BEZENÇON ET AL, "Discovery of a Potent, Selective T-type Calcium Channel Blocker as a Drug Candidate for the Treatment of Generalized Epilepsies", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (20171214), vol. 60, no. 23, doi:10.1021/acs.jmedchem.7b01236, ISSN 0022-2623, pages 9769 - 9789, XP055447039 [AP] 1-16 * See also abstract; page 9770, column 2, lines 9-21 *.</p>
---	--

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМБІНАЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ БЛОКАТОР КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ Т-ТИПУ

(57) Реферат:

UA 124977 C2

Даний винахід належить до фармацевтичної комбінації, яка містить першу активну речовину, яка являє собою N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід або його фармацевтично прийнятну сіль, та другу активну речовину, що має протиепілептичну дію, або її фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, що містить першу активну речовину, яка являє собою N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід або його фармацевтично прийнятну сіль, та другу активну речовину, яка має протиепілептичну дію, або її фармацевтично прийнятну сіль.

5 Епілепсія являє собою захворювання головного мозку, що характеризується стійкою схильністю до виникнення нападів та нейробіологічними, когнітивними, психологічними та соціальними наслідками цього стану (Berg AT et al. (2011) New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century [Нові концепції у класифікації видів епілепсії: входження у 21-е століття]. *Epilepsia* 52:1058-1062; Berg AT et al. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology [Переглянута термінологія та концепції щодо систематизації нападів та видів епілепсії: доповідь Комісії із класифікації та термінології], 2005-2009. *Epilepsia* 51:676-685). Пацієнти з епілепсією мають періодичні спонтанні напади, які можуть являти собою різні фенотипи, починаючи від легких короткочасних порушень уваги або посмикування м'язів до важких та тривалих судом. Напади являють собою короткочасні події внаслідок ненормальної, надмірної або синхронної активності нейронів у головному мозку. Їх класифікують як фокальні напади, коли вони залишаються обмеженими мережами однієї півкулі або як генералізовані (абсанс, міоклонічні, тоніко-клонічні, тонічні та атонічні) напади, коли вони швидко торкаються двосторонньо розподілених мереж.

20 Протиепілептичні препарати (ПЕП) спрямовані на зниження судомної активності. Схвалені у цей час ПЕП в основному діють на множинні іонні канали (Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} або Cl^{-}), синаптичні системи та амінокислотні рецептори, на нейрони та гліальні клітини. У цей час ПЕП призначають головним чином виходячи з індивідуального типу(ів) судом, супутніх захворювань та супутніх лікарських засобів (Perucca E et al. (2011) The pharmacological treatment of epilepsy in adults [Фармакологічне лікування епілепсії у дорослих]. *Lancet Neurol* 10:446-456; Franco V et al. (2016) Challenges in the clinical development of new antiepileptic drugs [Проблеми у клінічній розробці нових протиепілептичних препаратів]. *Pharmacol Res* 103:95-104), а також враховують вік, стать, дітородний потенціал. Навіть на сьогоднішній день не існує надійних інструментів для прогнозування клінічних відповідних реакцій у окремого пацієнта.

30 Вперше діагностованим пацієнтам призначають лікування препаратами першої лінії (такими як карбамазепін, етосуксимід, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепін, фенітоїн, топірамат, вальпроєва кислота або їх солі), які вибирають, виходячи з індивідуальних особливостей пацієнта. Як правило, лікування починають із низької дози, яку підвищують протягом періоду, який варіюється для кожного лікарського засобу окремо. Підтримуючу дозу звичайно адаптують для кожного пацієнта, та вона повинна бути найнижчою дозою, що забезпечує відсутність нападів. Ця початкова обрана підтримуюча доза може бути збільшена при повторюваних нападах (Perucca E et al. (2011) The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* 10:446-456). Приблизно 50 % дорослих пацієнтів з епілепсією залишаються на монотерапії із призначенням першим ПЕП, це означає, що у них відсутні напади без непереносимих побічних ефектів. У інших 50 % лікування вимагає адаптації, та розповсюдженим варіантом є комбінування ПЕП. Фармакорезистентні форми епілепсії становлять близько 30 % чисельності населення, що страждає на епілепсію, та були визначені Всесвітньою протиепілептичною лігою (ILAE) як нездатність добитися відсутності нападів, незважаючи на достатні випробування щонайменше двох правильно обраних та стерпних схем приймання ПЕП, взятих окремо або у комбінації (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 [Визначення фармакорезистентної епілепсії: погоджена пропозиція спеціальної дослідницької групи Комісії ILAE з терапевтичних стратегій]. *Epilepsia* 51:1069-1077). Більшість пацієнтів з рефрактерною епілепсією приймають 2, 3 або 4 різних ПЕП. Оскільки у цей час на ринку доступно більше 25 ПЕП, теоретично існує величезна кількість можливих комбінацій. Це пояснює рекомендація з раціональної політерапії, тобто комбінації ПЕП, що мають різні фармакологічні властивості (Brodie MJ et al. (2011) Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? [Протиепілептична лікарська терапія: чи має значення механізм дії?] *Epilepsy Behav* 21:331-341; Brodie MJ et al. (2011) Combining antiepileptic drugs-rational polytherapy? [Комбінування протиепілептичних препаратів - раціональна політерапія?] *Seizure* 20:369-375; Brodie MJ (2016) *Pharmacological Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Adults: a Practical Guide* [Фармакологічне лікування фармакорезистентної епілепсії у дорослих: практична настанова]. *Curr Neurol Neurosci Rep* 16:82). У дійсності, найбільш успішна комбінована терапія спостерігається з лікарськими засобами, що мають різні механізми дії (Stephen LJ et al. (2012) Antiepileptic drug combinations-have newer agents altered clinical outcomes? [Комбінації

протиепілептичних лікарських препаратів - у нових засобів змінилися клінічні результати?)
 Epilepsy Res 98:194-198; Brodie MJ (2016) Pharmacological Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in
 Adults: a Practical Guide. Curr Neurol Neurosci Rep 16:82). Проте, ретроспективний аналіз великої
 бази даних терапії ПЕП у пацієнтів з рефрактерною хворобою показав, що комбінація з більше 2
 5 лікарських засобів у більшості випадків не дає значних переваг пацієнтам (Poolos NP et al.
 (2012) Comparative efficacy of combination drug therapy in refractory epilepsy [Порівняльна
 ефективність комбінованої лікарської терапії при рефрактерній епілепсії]. Neurology 78:62-68).

Кальцій (Ca^{2+}) є важливим елементом передачі сигналів у нейронах та його надходження у
 клітину жорстко регулюється двома основними класами потенціал-керованих кальцієвих
 10 каналів: активуємі високою напругою (HVA; L-, N-, P/Q- та R-типи) та активуємі низькою
 напругою (LVA; T-тип) кальцієві канали (Catterall WA et al. (2005) International Union of
 Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium
 channels [Міжнародний союз фармакології. XLVIII. Номенклатура та структурно-функціональні
 зв'язки потенціал-керованих кальцієвих каналів]. Pharmacol Rev 57:411-425).

Були описані три підтипи кальцієвих каналів T-типу з різними електрофізіологічними
 властивостями: $Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$ та $Ca_v3.3$ (Lee JH et al. (1999) Cloning and expression of a novel
 member of the low voltage-activated T-type calcium channel family [Клонування та експресія нового
 члена сімейства активуємих низькою напругою кальцієвих каналів]. J Neurosci 19:1912-1921;
 Perez-Reyes E (2003) Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels
 20 [Молекулярна фізіологія активуємих низькою напругою кальцієвих каналів T-типу]. Physiol Rev
 83:117-161). Кальцієві канали T-типу широко експресується у головному мозку (Talley EM et al.
 (1999) Differential distribution of three members of a gene family encoding low voltage-activated (T-
 type) calcium channels [Диференціальний розподіл трьох членів сімейства генів, що кодують
 активуємі низькою напругою кальцієві канали (T-типу)]. J Neurosci 19:1895-1911), де вони
 25 відіграють важливу роль у контролі ритмічного нейронального спалаху та виникаючих
 таламокортикальних коливань (Cheong E et al. (2014) T-type $Ca(2+)$ channels in absence epilepsy
 [$Ca(2+)$ канали T-типу при абсансній епілепсії]. Pflugers Arch 466:719-734; Lambert RC et al.
 (2014) The many faces of T-type calcium channels [Багатоликі кальцієві канали T-типу]. Pflugers
 Arch 466:415-423).

Під час нападів ідіопатичної генералізованої епілепсії (ІГЕ), зокрема, абсансних нападів, як у
 людей, так і у тварин, можуть спостерігатися аномальні коливання, опосередковані кальцієвими
 каналами T-типу (Khosravani H et al. (2006) Voltage-gated calcium channels and idiopathic
 generalized epilepsies [Потенціал-керовані кальцієві канали та ідіопатична генералізована
 епілепсія]. Physiol Rev 86:941-966; Zamponi GW et al. (2010) Role of voltage-gated calcium
 35 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).

Відповідно до цих спостережень були виявлені мутації у гені, який експресує підтип $Ca_v3.2$ у
 пацієнтів з дитячою абсансною епілепсією та іншими формами ІГЕ (Khosravani H et al. (2006)
 Voltage-gated calcium channels and idiopathic generalized epilepsies. Physiol Rev 86:941-966;
 40 Heron SE et al. (2007) Extended spectrum of idiopathic generalized epilepsies associated with
 $CACNA1H$ functional variants [Розширений спектр ідіопатичних генералізованих епілепсій,
 пов'язаних з функціональними варіантами $CACNA1H$]. Ann Neurol 62:560-568; Zamponi GW et al.
 (2010) Role of voltage-gated calcium channels in epilepsy [Роль потенціал-керованих кальцієвих
 каналів у епілепсії]. Pflugers Arch 460:395-403; Eckle VS et al. (2014) Mechanisms by which a
 45 $CACNA1H$ mutation in epilepsy patients increases seizure susceptibility [Механізми, за допомогою
 яких мутація $CACNA1H$ у пацієнтів з епілепсією збільшує сприйнятливність до судом]. J Physiol
 592:795-809). Деякі із цих мутацій збільшують внутрішню активність каналів, тоді як інші
 збільшують внутрішньоклітинну міграцію каналів до плазматичної мембрани; більшість мутацій
 підсилюють потоки кальцію. Прямим наслідком цього є підвищена збудливість у нейронах, які
 50 проявляють підвищену розривну активність, тим самим сприяючи генерації епілептиформних
 розрядів. Кілька моделей гризунів підтверджують важливість підтипу каналу $Ca_v3.2$. У
 генетичних моделях щурів спонтанної абсансноподібної епілепсії (GAERS, Genetic Absence
 Epilepsy in Rats from Strasbourg [Генетична абсансна епілепсія у щурів зі Страсбурга]; WAG/Rij),
 повідомлялося про мутацію набуття функції гену $Ca_v3.2$ (Powell KL et al. (2009)). Точкова мутація
 55 кальцієвого каналу $Ca_v3.2$ T-типу виявляє специфічний для сплайс-варіанту вплив на функцію
 та відділяється з експресією нападів на полігенній щурячій моделі абсансної епілепсії. J
 Neurosci 29:371-380), так само як і підвищені рівні мРНК $Ca_v3.2$, та підвищені потоки кальцію T-
 типу (Tsakiridou E et al. (1995) Selective increase in T-type calcium conductance of reticular thalamic
 neurons in a rat model of absence epilepsy [Селективне збільшення провідності кальцію T-типу
 60 ретикулярних таламічних нейронів у щурячій моделі абсансної епілепсії]. 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 [Експресія субодиниць активованих низькою напругою кальцієвих каналів у генетичній моделі абсансної епілепсії у щурів]. *Brain Res Mol Brain Res* 75:159-165; Broicher T et al. (2008) Correlation of T-channel coding gene expression, IT, and the low threshold Ca²⁺-spike in the thalamus of a rat model of absence epilepsy [Кореляція експресії кодуючого гену Т-каналу, ІТ та низькопорогового піку Ca²⁺ у таламусі щурячої моделі абсансної епілепсії]. *Mol Cell Neurosci* 39:384-399; Powell KL et al. (2009) Точкова мутація кальцієвого каналу Т-типу Ca_v3.2 виявляє сплайс-варіант-специфічний вплив на функцію та відділяється з експресією нападів на полігенній щурячій моделі абсансної епілепсії. *J Neurosci* 29:371-380). Набуті каналопатії із тривалими змінами у таламічних каналах Ca_v3.2 також були описані для мишачої моделі скроневої епілепсії (Graef JD et al. (2009) An acquired channelopathy involving thalamic T-type Ca²⁺channels after status epilepticus [Набута каналопатія за участю Ca²⁺ каналів Т-типу після епілептичного статусу]. *J Neurosci* 29:4430-4441).

Декілька ліній доказів зв'язують мутації у підтипі Ca_v3.1 з епілепсією у людей та на моделях тварин - гризунів. Генетичні варіанти були виявлені у пацієнтів з ювенільною міоклонічною епілепсією, ще однієї формою ІГЕ (Lory P et al. (2010) Calcium channelopathies in inherited neurological disorders: Relevance to drug screening for aquired channel disorders. [Кальцієві каналопатії при спадкових неврологічних розладах: Актуальність для скринінгу лікарських засобів при набутих порушеннях каналів] *Idrugs* 13:467-471). Надекспресія каналів Ca_v3.1 у мишей приводить до частих двосторонніх кортикальних нападів (Ernst WL et al. (2009). Генетичне посилення активності таламокортикальної мережі за рахунок підвищення альфа-1g-опосередкованого активованого низькою напругою потоку кальцію викликає чисту абсансну епілепсію. *J Neurosci* 29:1615-1625) та нокаутні миші Ca_v3.1 захищені від абсансних нападів (Kim D et al. (2001). Відсутність спалаху активності таламокортикальних вставних нейронів та стійкість до абсансних нападів у мишей, позбавлених Ca(2+) каналів альфа (1G) Т-типу. *Neuron* 31:35-45; Song I et al. (2004) Role of the alpha1G T-type calcium channel in spontaneous absence seizures in mutant mice [Роль кальцієвого каналу альфа1G Т-типу у спонтанних абсансних нападах у мишей-мутантів]. *J Neurosci* 24:5249-5257).

Несподіваним чином було виявлено, що N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід проявляв синергетичний ефект на мишачій моделі генералізованих тоніко-клонічних нападів при введенні разом з існуючими ПЕП.

Опис винаходу:

1) У першому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, яка містить першу активну речовину, яка являє собою N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід (надалі також згадується як "СПОЛУКА 1") або його фармацевтично прийнятну сіль та другу активну речовину, що має протиепілептичну дію, або її фармацевтично прийнятну сіль.

СПОЛУКА 1 являє собою селективний та перорально доступний потрійний блокатор кальцієвих каналів Т-типу, тобто СПОЛУКА 1 блокує три підтипи Ca_v3.1, Ca_v3.2 та Ca_v3.3 кальцієвих каналів Т-типу. Було описано, що СПОЛУКА 1 є придатною для попередження/профілактики та/або лікування захворювань або розладів, у які залучені Т кальцієві канали та особливо у лікуванні епілепсії (WO 2015/186056). СПОЛУКА 1 може бути отримана у відповідності з методикою, розкритою у WO 2015/186056.

Слід розуміти, що даний винахід охоплює СПОЛУКУ 1 у будь-якій формі, включаючи аморфні, а також кристалічні форми СПОЛУКИ 1. Далі слід розуміти, що кристалічні форми СПОЛУКИ 1 охоплюють усі типи кристалічних форм СПОЛУКИ 1, включаючи поліморфи простої молекули, сольвати та гідрати, молекулярні солі та співкристали (коли одна і та ж молекула може бути разом кристалізована з різними засобами для утворення співкристалів) за умови, що вони придатні для фармацевтичного введення.

2) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає 5Н-дibenzo[b, f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін), (R,S)-3-етил-3-метил-піролідін-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідін-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 10,11-дигідро-10-оксо-5Н-дibenzo[b, f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), N-(5-сульфамойл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетамід (Ацетазоламід), (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропілпіролідін-1-іл]бутанамід (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-феніл-1,5-бензодіазепін-2,4-діон (Клобазам), 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам), (S)-10-ацетокси-10,11-дигідро-5Н-дibenzo[b, f]азепін-5-карбоксамід (Еслікарбазепіну ацетат), (3-карбамоїлокси-2-фенілпропіл)карбамат (Фелбамат), 1-(амінометил)циклогексаноцтову кислоту (Габапентин), (R)-

2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропанамід (Лакосамід), 5'-(2-ціанофеніл)-1'-феніл-2,3'-біпіридиніл-6'(1'H)-он (Перампанел), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-2,4,6-трион (Фенобарбітал), 5,5-дифенілімідазолідин-2,4-діон (Фенітоїн), 2-(2-оксопіролідин-1-іл)ацетамід (Пірацетам), (3S)-3-(амінометил)-5-метилгексанову кислоту (Прегабалін), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-4,6-діон (Примідон), етил (2-аміно-4-((4-фторбензил)аміно)феніл)карбамат (Ретигабін), 1-(2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (Руфінамід), (RS)-(E)-4,4-диметил-1-[3,4(метилендіокси)-феніл]-1-пентен-3-ол (Стирипентол), (3R)-1-[4,4-біс(3-метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонову кислоту (Тіагабін), 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат), (RS)-4-аміногекс-5-енову кислоту (Вігабатрин) та бензо[d]ізоксазол-3-ілметансульфонамід (Зонісамід); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

Карбамазепін (5H-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів та тоніко-клонічних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Карбамазепін, доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки, жувальні таблетки, суспензії та супозиторії; таблетки також доступні у формі пролонгованого вивільнення. Середня загальна доза, яка вводиться на добу для дорослих, складає від 600 до 2000 мг та, як правило, вводиться за 2-4 прийоми. Карбамазепін може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у US 2,948,718.

(RS)-3-Етил-3-метил-піролідин-2,5-діон (Етосуксимід) описаний як ефективний для лікування абсансних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Етосуксимід, доступні у різних лікарських формах, таких як капсули або сиропи. Середня загальна доза, яка вводиться на добу для дорослих, складає від 750 до 1500 мг та, як правило, вводиться за 2 або 3 прийоми. Етосуксимід може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у Sircar SSG (1927), J. Chem. Soc. 1252-1256.

6-(2,3-Дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів та тоніко-клонічних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Ламотриджин, доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки та диспергуємі таблетки. Середня загальна доза, яка вводиться на добу для дорослих, складає від 100 до 400 мг та звичайно вводиться за 1 або 2 прийоми. Ламотриджин може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у EP 0021121.

(S)-2-(2-Оксопіролідин-1-іл)бутанамід (Леветирацетам) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів, тоніко-клонічних та міоклонічних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Леветирацетам, доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки та пероральні розчини. Середня загальна доза, яка вводиться на добу для дорослих, складає від 1000 до 3000 мг та, як правило, вводиться за 2 прийоми. Леветирацетам може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у US 4,943,639.

10,11-Дигідро-10-оксо-5H-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів та вторинно-генералізованих нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Окскарбазепін, доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки та пероральні суспензії. Середня загальна доза, яка вводиться на добу для дорослих, складає від 1200 до 2400 мг та, як правило, вводиться за 2 або 3 прийоми. Окскарбазепін може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у US 3,642,775.

2-Пропілпентанова кислота (Вальпроєва кислота) описана як ефективна для лікування фокальних нападів, тоніко-клонічних нападів та абсансних нападів. Зрозуміло, що вальпроат натрію являє собою кращу фармацевтично прийнятну сіль вальпроєвої кислоти. Крім того, зрозуміло, що будь-яке посилання на "вальпроєву кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль" відноситься до вальпроєвої кислоти, до фармацевтично прийнятної солі вальпроєвої кислоти (особливо вальпроату натрію) та до суміші вальпроєвої кислоти та фармацевтично прийнятної солі вальпроєвої кислоти, такої як особливо суміш вальпроєвої кислоти та вальпроату натрію (а саме суміш у 1:1 молярному співвідношенні: дивалпроєкс натрію, вальпроат напівнатрію). Фармацевтичні композиції, які містять вальпроєву кислоту та/або вальпроат натрію, доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки, подрібнювані таблетки, рідини та сиропи; таблетки та гранули також доступні у формі пролонгованого вивільнення. Середня загальна доза, яка вводиться на добу для дорослих, складає від 400 до 2000 мг та звичайно вводиться за 1 або 2 прийоми. Вальпроєва кислота та вальпроат натрію може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у EP 0835859.

N-(5-Сульфамойл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетамід (Ацетазоламід) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів, тоніко-клонічних нападів та абсансних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять ацетазоламід, доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки та порошки; капсули доступні у формі пролонгованого вивільнення. Середня загальна доза, яка вводитьься на добу для дорослих, складає від 250 до 1000 мг та, як правило, вводитьься за 2 або 3 прийоми. Ацетазоламід може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у US 2,554,816.

(2S)-2-[(4R)-2-Оксо-4-пропілпіролідин-1-іл]бутанамід (Бриварацетам) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Бриварацетам, доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки та розчини. Середня загальна доза, яка вводитьься на добу для дорослих, складає від 50 до 200 мг та, як правило, вводитьься за 2 прийоми. Бриварацетам може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у Kenda BM et al. (2004), J. Med. Chem., 47, 530-549.

7-Хлор-1-метил-5-феніл-1,5-бензодіазепін-2,4-діон (Клобазам) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів та тоніко-клонічних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Клобазам, доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки та суспензії. Середня загальна доза, яка вводитьься на добу для дорослих, складає від 20 до 60 мг та звичайно вводитьься за 1 або 2 прийоми. Клобазам може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у US 3,984,398.

5-(2-Хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів, тоніко-клонічних нападів, міоклонічних нападів та абсансних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Клоназепам, доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки та розчини. Середня загальна доза, яка вводитьься на добу для дорослих, складає від 1 до 4 мг та, як правило, вводитьься за 2 прийоми. Клоназепам може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у US 3,121,076.

(S)-10-Ацетокси-10,11-дигідро-5H-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Еслікарбазепіну ацетат) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Еслікарбазепіну ацетат, доступні у вигляді таблеток. Середня загальна доза, яка вводитьься на добу для дорослих, складає від 800 до 1200 мг та звичайно вводитьься за 1 прийом. Еслікарбазепіну ацетат може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у WO 2007/012793.

(3-Карбамойлокси-2-фенілпропіл)карбамат (Фелбамат) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів та тоніко-клонічних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Фелбамат, доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки та суспензії. Середня загальна доза, яка вводитьься на добу для дорослих, складає від 1200 до 3600 мг та звичайно вводитьься за 3 або 4 прийоми. Фелбамат може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у US 2,884,444.

1-(Амінометил)циклогексаноцтова кислота (Габапентин) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Габапентин, доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки, капсули та розчини. Середня загальна доза, яка вводитьься на добу для дорослих, складає від 1800 до 3600 мг та як правило, вводитьься за 3 прийоми. Габапентин може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у US 4,024,175.

(R)-2-Ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропанамід (Лакосамід) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Лакосамід, доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки, розчини та сиропи. Середня загальна доза, яка вводитьься на добу для дорослих, складає від 200 до 400 мг та звичайно вводитьься за 2 прийоми. Лакосамід може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у Choi D et al. (1996), J. Med. Chem., 39, 1907-1916.

5'-(2-Ціанофеніл)-1'-феніл-2,3'-біпіридиніл-6'(1'H)-он (Перампанел) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів та тоніко-клонічних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Перампанел, доступні у вигляді таблеток. Середня загальна доза, яка вводитьься на добу для дорослих, складає від 4 до 12 мг та звичайно вводитьься за 1 прийом. Перампанел може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у Hibi S et al. (2012), J. Med. Chem., 55(23), 10584-10600.

5-Етил-5-феніл-1,3-діазинан-2,4,6-трион (Фенобарбітал) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів та тоніко-клонічних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Фенобарбітал доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки та розчини. Середня

загальна доза, яка вводиться на добу для дорослих, складає від 30 до 180 мг та, як правило, вводиться за 2 прийоми. Фенобарбітал може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у US 1,025,872.

5 5,5-Дифенілімідазолідин-2,4-діон (Фенітоїн) описаний як ефективний для лікування
 10 фокальних нападів та тоніко-клонічних нападів. Зрозуміло, що Фенітоїн натрію являє собою
 кращу фармацевтично прийнятну сіль Фенітоїну. Крім того, зрозуміло, що будь-яке посилення
 на "Фенітоїн або його фармацевтично прийнятну сіль" відноситься до Фенітоїну та до
 фармацевтично прийнятної солі Фенітоїну (особливо Фенітоїн натрію). Фармацевтичні
 композиції, які містять Фенітоїн або Фенітоїн натрію, доступні у різних лікарських формах, таких
 як таблетки, жувальні таблетки, капсули, розчини та суспензії. Середня загальна доза, яка
 15 вводиться на добу для дорослих, складає від 150 до 500 мг та звичайно вводиться за 1 або 2
 прийоми. Фенітоїн може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки,
 наприклад, як описано у US 2,409,754.

15 2-(2-Оксопіролідин-1-іл)ацетамід (Пірацетам) описаний як ефективний для лікування
 міоклонічних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Пірацетам, доступні у різних
 лікарських формах, таких як таблетки та розчини. Середня загальна доза, яка вводиться на
 добу для дорослих, складає від 7,2 до 24 мг та, як правило, вводиться за 2 або 3 прийоми.
 Пірацетам може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки,
 наприклад, як описано у US 3,459,738.

20 (3S)-3-(Амінометил)-5-метилгексанова кислота (Прегабалін) описаний як ефективний для
 лікування фокальних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Прегабалін, доступні у
 різних лікарських формах, таких як капсули та розчини. Середня загальна доза, яка вводиться
 на добу для дорослих, складає від 300 до 600 мг та, як правило, вводиться за 2 прийоми.
 Прегабалін може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки,
 25 наприклад, як описано у Hoekstra et al., Org. Process Res. Dev. 1997, 1, 26-38.

5-Етил-5-феніл-1,3-діазинан-4,6-діон (Примідон) описаний як ефективний для лікування
 фокальних нападів та тоніко-клонічних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Примідон,
 доступні у вигляді таблеток. Середня загальна доза, яка вводиться на добу для дорослих,
 складає від 500 до 1500 мг та, як правило, вводиться за 2-4 прийоми. Примідон може бути
 30 отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у GB
 1597796.

Етил-(2-аміно-4-((4-фторбензил)аміно)феніл)карбамат (Ретигабін) описаний як ефективний
 для лікування фокальних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Ретигабін, доступні у
 вигляді таблеток. Середня загальна доза, яка вводиться на добу для дорослих, складає від 900
 35 до 1200 мг та як правило, вводиться за 3 прийоми. Ретигабін може бути отриманий у
 відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у US 5384330 або в
 WO 2012/098075.

1-(2,6-Дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (Руфінамід) описаний як ефективний
 для лікування нападів, пов'язаних з синдромом Леннокса-Гасто. Фармацевтичні композиції, які
 40 містять Руфінамід доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки та суспензії. Середня
 загальна доза, яка вводиться на добу для дорослих, складає від 200 до 3600 мг та, як правило,
 вводиться за 2 прийоми. Руфінамід може бути отриманий у відповідності з методиками,
 відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у US 4789680.

(RS)-(E)-4,4-Диметил-1-[3,4(метилендіокси)-феніл]-1-пентен-3-ол (Стирипентол) описаний як
 45 ефективний для лікування тоніко-клонічних нападів при важкій міоклонічній епілепсії у немовлят
 (SMEI або синдром Драве). Фармацевтичні композиції, які містять Стирипентол доступні у різних
 лікарських формах, таких як капсули та порошки. Середня загальна доза, яка вводиться на добу
 для дорослих, складає до 50 мг/кг та, як правило, вводиться за 2 або 3 прийоми. Стирипентол
 може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як
 50 описано у DE 2308494.

(3R)-1-[4,4-Біс(3-метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонова кислота (Тіагабін)
 описаний як ефективний для лікування фокальних нападів. Зрозуміло, що гідрохлорид (3R)-1-
 [4,4-біс(3-метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонової кислоти є кращою фармацевтично
 прийнятною сіллю Тіагабіну. Крім того, зрозуміло, що будь-яке посилення на "(3R)-1-[4,4-біс(3-
 55 метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну
 сіль" відноситься до (3R)-1-[4,4-біс(3-метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонової
 кислоти та до фармацевтично прийнятної солі (3R)-1-[4,4-біс(3-метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-
 піперидинкарбонової кислоти (особливо гідрохлориду (3R)-1-[4,4-біс(3-метил-2-тієніл)-3-бутен-1-
 60 метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонову кислоту та/або гідрохлорид (3R)-1-[4,4-біс(3-

метил-2-тієніл]-3-бутен-1-іл]-3-піперидин-карбонової кислоти доступні у вигляді таблеток. Середня загальна доза, яка вводиться на добу для дорослих, складає від 30 до 45 мг та як правило вводиться за 1-3 прийоми. (3R)-1-[4,4-Біс(3-метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонова кислота та гідрохлорид (3R)-1-[4,4-біс(3-метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонової кислоти може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у Andersen et al., J. Med. Chem. 1993, 36(12), 1716.

2,3:4,5-Біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів та тоніко-клонічних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Топірамат, доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки та капсули. Середня загальна доза, яка вводиться на добу для дорослих, складає від 200 до 400 мг та, як правило, вводиться за 2 прийоми. Топірамат може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у Magyanoff et al., J. Med. Chem. 1987, 30(5), 880.

(RS)-4-Аміногекс-5-єнова кислота (Вігабатрин) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Вігабатрин, доступні у різних лікарських формах, таких як таблетки та гранули. Середня загальна доза, яка вводиться на добу для дорослих, складає від 1000 до 4000 мг та звичайно вводиться за 1 або 2 прийоми. Вігабатрин може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у EP 0427197.

Бензо[d]ізоксазол-3-ілметансульфонамід (Зонісамід) описаний як ефективний для лікування фокальних нападів. Фармацевтичні композиції, які містять Зонісамід, доступні у вигляді капсул. Середня загальна доза, яка вводиться на добу для дорослих, складає від 300 до 500 мг та звичайно вводиться за 1 або 2 прийоми. Зонісамід може бути отриманий у відповідності з методиками, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано у Uno et al., J. Med. Chem. 1979, 22(2), 180.

3) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає 5Н-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін), (RS)-3-етил-3-метил-піролідін-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідін-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 10,11-дигідро-10-оксо-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), 5,5-дифенілімідазолідин-2,4-діон (Фенітоїн) та 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

4) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає 5Н-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін), (RS)-3-етил-3-метил-піролідін-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідін-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 10,11-дигідро-10-оксо-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін) та 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

5) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає 5Н-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін), (RS)-3-етил-3-метил-піролідін-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), 10,11-дигідро-10-оксо-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), 7-хлор-1-метил-5-феніл-1,5-бензодіазепін-2,4-діон (Клобазам), 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-2,4,6-трион (Фенобарбітал), 5,5-дифенілімідазолідин-2,4-діон (Фенітоїн), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-4,6-діон (Примідон), 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат) та бензо[d]ізоксазол-3-ілметансульфонамід (Зонісамід); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

6) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає (RS)-3-етил-3-метил-піролідін-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту) та 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

7) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає (RS)-3-етил-3-метил-піролідін-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-

триазин-3,5-діамін (Ламотриджин) та 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

8) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає 5Н-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), 10,11-дигідро-10-оксо-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), 7-хлор-1-метил-5-феніл-1,5-бензодіазепін-2,4-діон (Клобазам), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-2,4,6-трион (Фенобарбітал), 5,5-дифенілімідазолідин-2,4-діон (Фенітоїн), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-4,6-діон (Примідон), 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат) та бензо[d]ізоксазол-3-ілметансульфонамід (Зонісамід); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

9) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту) та 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

10) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає (RS)-3-етил-3-метил-піролідин-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту) та 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

11) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає (RS)-3-етил-3-метил-піролідин-2,5-діон (Етосуксимід) та 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

12) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає 5Н-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін), (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 10,11-дигідро-10-оксо-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропілпіролідин-1-іл]бутанамід (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-феніл-1,5-бензодіазепін-2,4-діон (Клобазам), (S)-10-ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Еслікарбазепіну ацетат), 1-(амінометил)циклогексаноцтову кислоту (Габапентин), (R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропанамід (Лакосамід), 5'-(2-ціанофеніл)-1'-феніл-2,3'-біпіридиніл-6'(1'H)-он (Перампанел), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-2,4,6-трион (Фенобарбітал), 5,5-дифенілімідазолідин-2,4-діон (Фенітоїн), (3S)-3-(амінометил)-5-метилгексанову кислоту (Прегабалін), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-4,6-діон (Примідон), етил (2-аміно-4-((4-фторбензил)аміно)феніл)карбамат (Ретигабін), 1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (Руфінамід), (3R)-1-[4,4-біс(3-метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонову кислоту (Тіагабін), 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат), (RS)-4-аміногекс-5-єнова кислота (Вігабатрин) та бензо[d]ізоксазол-3-ілметансульфонамід (Зонісамід); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

13) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає 5Н-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін), (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 10,11-дигідро-10-оксо-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), (S)-10-ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Еслікарбазепіну ацетат), 1-(амінометил)циклогексаноцтову кислоту (Габапентин), (R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропанамід (Лакосамід), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-2,4,6-трион (Фенобарбітал), 5,5-дифенілімідазолідин-2,4-діон (Фенітоїн), (3S)-3-(амінометил)-5-метилгексанову кислоту (Прегабалін), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-4,6-діон (Примідон), 1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (Руфінамід), (3R)-1-[4,4-біс(3-метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонову кислоту (Тіагабін), 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат) та бензо[d]ізоксазол-3-ілметансульфонамід (Зонісамід); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

14) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає 5Н-добензо[b,f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін), (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 10,11-дигідро-10-оксо-5Н-добенз[b,f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін) та 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

15) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає 5Н-добензо[b,f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін), 10,11-дигідро-10-оксо-5Н-добенз[b,f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту) та 5,5-дифенілімідазолідин-2,4-діон (Фенітоїн); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

16) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам), 2-(2-оксопіролідин-1-іл)ацетамід (Пірацетам) та 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

17) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій другу активну речовину вибирають з групи, яка включає (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанамід (Леветирацетам) та 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту); або фармацевтично прийнятну сіль будь-якого з приведених вище.

18) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою 5Н-добензо[b,f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін) або його фармацевтично прийнятну сіль.

19) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою (RS)-3-етил-3-метил-піролідин-2,5-діон (Етосуксимід) або його фармацевтично прийнятну сіль.

20) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин) або його фармацевтично прийнятну сіль.

21) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанамід (Леветирацетам) або його фармацевтично прийнятну сіль.

22) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою 10,11-дигідро-10-оксо-5Н-добенз[b,f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін) або його фармацевтично прийнятну сіль.

23) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту) або її фармацевтично прийнятну сіль.

24) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою N-(5-сульфоїл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетамід (Ацетазоламід) або його фармацевтично прийнятну сіль.

25) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропілпіролідин-1-іл]бутанамід (Бриварацетам) або його фармацевтично прийнятну сіль.

26) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою 7-хлор-1-метил-5-феніл-1,5-бензодіазепін-2,4-діон (Клобазам) або його фармацевтично прийнятну сіль.

27) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам) або його фармацевтично прийнятну сіль.

28) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою (S)-10-

ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз[*b*, *f*]азепін-5-карбоксамід (Еслікарбазепіну ацетат) або його фармацевтично прийнятну сіль.

29) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою (3-карбамоїлокси-2-фенілпропіл)карбамат (Фелбамат) або його фармацевтично прийнятну сіль.

30) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою 1-(амінометил)циклогексаноцтову кислоту (Габапентин) або її фармацевтично прийнятну сіль.

31) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою (R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропанамід (Лакосамід) або його фармацевтично прийнятну сіль.

32) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою 5'-(2-ціанофеніл)-1'-феніл-2,3'-біпіридиніл-6'(1'H)-он (Перампанел) або його фармацевтично прийнятну сіль.

33) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-2,4,6-трион (Фенобарбітал) або його фармацевтично прийнятну сіль.

34) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою 5,5-дифенілімідазолідин-2,4-діон (Фенітоїн) або його фармацевтично прийнятну сіль.

35) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою 2-(2-оксопіролідин-1-іл)ацетамід (Пірацетам) або його фармацевтично прийнятну сіль.

36) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою (3S)-3-(амінометил)-5-метилгексанову кислоту (Прегабалін) або її фармацевтично прийнятну сіль.

37) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-4,6-діон (Примідон) або його фармацевтично прийнятну сіль.

38) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою етил (2-аміно-4-((4-фторбензил)аміно)феніл)карбамат (Ретигабін) або його фармацевтично прийнятну сіль.

39) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою 1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (Руфінамід) або його фармацевтично прийнятну сіль.

40) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою (RS)-(E)-4,4-диметил-1-[3,4(метилендіокси)-феніл]-1-пентен-3-ол (Стирипентол) або його фармацевтично прийнятну сіль.

41) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою (3R)-1-[4,4-біс(3-метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонову кислоту (Тіагабін) або її фармацевтично прийнятну сіль.

42) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат) або його фармацевтично прийнятну сіль.

43) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою (RS)-4-аміногекс-5-єнову кислоту (Вігабатрин) або її фармацевтично прийнятну сіль.

44) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з варіантом здійснення 1), у якій друга активна речовина являє собою бензо[*d*]ізоксазол-3-ілметансульфонамід (Зонісамід) або його фармацевтично прийнятну сіль.

45) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з одним з варіантів здійснення від 1) до 44), у якій перша та друга активна речовина містяться у одній фармацевтичній композиції.

У конкретному випадку варіанту здійснення 45), де одну активну речовину вводять частіше, ніж іншу активну речовину, тільки одну або декілька (до кількості введень для активної речовини, що вводиться рідше) фармацевтичних композицій, необхідних на добу будуть містити обидві, першу та другу активну речовину. Наприклад, коли одну із двох активних речовин вводять один раз на добу, а іншу активну речовину вводять два рази на добу, тоді тільки одна із двох фармацевтичних композицій, необхідних на добу, буде містити як першу, так і другу активну речовину, тоді як інша буде містити тільки активну речовину, яку вводять два рази на добу.

Крім того, у випадку фармацевтичної комбінації відповідно до варіанту здійснення 45), у якій першу та/або другу активну речовину вводять відповідно до режиму підвищення дози, тоді фармацевтичні композиції, необхідні для підвищення дози, будуть містити кількості активної речовини, необхідні для різних етапів режиму підвищення дози.

46) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення від 1) до 44), у якій перша та друга активна речовина містяться у окремих фармацевтичних композиціях.

У випадку, коли перша та друга активна речовина містяться у окремих фармацевтичних композиціях, тоді можна вводити одночасно, послідовно або окремо; переважно окремі фармацевтичні композиції вводять одночасно або послідовно, особливо послідовно. У випадку, коли першу активну речовину вводять, наприклад, один раз на добу, а другу активну речовину вводять два рази на добу, тоді окремі фармацевтичні композиції переважно вводять один раз на добу одночасно або послідовно, особливо послідовно. Якщо вводять послідовно або окремо, тоді розділені фармацевтичні композиції можуть бути введені у тому або іншому порядку. Кількість введень на добу може бути однаковою або різною для окремих фармацевтичних композицій. Наприклад, одну фармацевтичну композицію можна вводити два рази на добу, а іншу фармацевтичну композицію можна вводити один або два рази на добу. Переважно фармацевтичну композицію, яка містить СПОЛУКУ 1, вводять один раз на добу, а фармацевтичну композицію, яка містить другу активну речовину, вводять один, два або три рази на добу (найбільш переважно один або два рази на добу). Крім того, окремі фармацевтичні композиції можна вводити одним і тим же або різними шляхами введення, переважно одним і тим же шляхом введення. Найбільш переважно окремі фармацевтичні композиції вводять перорально. Перша та/або друга активна речовина може бути введена незалежно одна від іншої у відповідності з режимом підвищення дози до відповідної підтримуючої дози; фармацевтичні композиції, які містять першу та/або другу активну речовину, необхідні для підвищення дози, будуть містити кількості активної речовини, необхідні для різних етапів режиму підвищення дози.

47) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення від 1) до 46) для застосування як лікарський засіб.

48) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення від 1) до 46) для застосування у попередженні/профілактиці та/або лікування захворювання або розладу, пов'язаного з дисфункцією кальцієвих каналів Т-типу (а саме захворювання або розладу, при яких показана блокада кальцієвих каналів Т-типу підтипів Ca_v3.1, Ca_v3.2 та/або Ca_v3.3).

49) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення від 1) до 46) для застосування у попередженні/профілактиці та/або лікування епілепсії (а саме ідіопатичної генералізованої епілепсії).

50) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення від 1) до 46) для застосування у попередженні/профілактиці та/або лікування фокальних та/або генералізованих нападів.

51) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення від 1) до 46) для застосування у попередженні/профілактиці та/або лікування фокальних, тонічних, клонічних, тоніко-клонічних, абсансів, міоклонічних та/або атонічних нападів.

52) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення від 1) до 46) для застосування у попередженні/профілактиці та/або лікування тоніко-клонічних, абсансів, міоклонічних та/або атонічних нападів.

53) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення від 1) до 46) для застосування у попередженні/профілактиці та/або лікування тоніко-клонічних та/або абсансних нападів.

54) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення від 1) до 46) для застосування у попередженні/профілактиці та/або лікування тоніко-клонічних нападів.

55) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення від 1) до 46) для застосування у попередженні/профілактиці та/або лікування абсансних нападів.

10 Термін "епілепсія" описує рецидивуючі неспровоковані напади, причому термін "напад" відноситься до надмірної та/або гіперсинхронної електричної активності нейронів. Різні типи "нападів" описані, наприклад, у Berg et al., *Epilepsia*. 2010; 51(4): 676-685, який тим самим включений у дану заявку за допомогою посилання.

15 Даний винахід також відноситься до способу попередження/профілактики та/або лікування захворювання або розладу, перерахованого у будь-якому з варіантів здійснення від 48) до 55), що включає у себе введення суб'єктові, який цього потребує (переважно людському суб'єктові), фармацевтично активної кількості фармацевтичної комбінації у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення від 1) до 46).

20 56) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить як діючу речовину, N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід, або його фармацевтично прийнятну сіль, та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач, причому фармацевтичну композицію вводять у комбінації з другою фармацевтичною композицією, яка містить як діючу речовину, 5H-дибензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін), (RS)-3-етил-3-метил-піролідін-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідін-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 10,11-дигідро-10-оксо-5H-дибенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), N-(5-сульфамойл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетамід (Ацетазоламід), (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропілпіролідін-1-іл]бутанамід (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-феніл-1,5-бензодіазепін-2,4-діон (Клобазам), 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам), (S)-10-ацетокси-10,11-дигідро-5H-дибенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Еслікарбазепіну ацетат), (3-карбамоїлокси-2-фенілпропіл)карбамат (Фелбамат), 1-(амінометил)циклогексаноцтова кислота (Габапентин), (R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропанамід (Лакосамід), 5'-(2-ціанофеніл)-1'-феніл-2,3'-біпіридиніл-6'(1'H)-он (Перампанел), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-2,4,6-трион (Фенобарбітал), 5,5-дифенілімідазолідін-2,4-діон (Фенітоїн), 2-(2-оксопіролідін-1-іл)ацетамід (Пірацетам), (3S)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота (Прегабалін), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-4,6-діон (Примідон), етил (2-аміно-4-((4-фторбензил)аміно)феніл)карбамат (Ретигабін), 1-(2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (Руфінамід), (RS)-(E)-4,4-диметил-1-[3,4(метилендіокси)-феніл]-1-пентен-3-ол (Стирипентол), (3R)-1-[4,4-біс(3-метил-2-тіеніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонова кислота (Тіагабін), 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат), (RS)-4-аміногекс-5-енова кислота (Вігабатрин), або бензо[d]ізоксазол-3-ілметансульфонамід (Зонісамід), або його фармацевтично прийнятну сіль, та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.

45 57) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить як діючу речовину, N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід, або його фармацевтично прийнятну сіль, та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач, причому фармацевтичну композицію вводять у комбінації з другою фармацевтичною композицією, яка містить як діючу речовину, (RS)-3-етил-3-метил-піролідін-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідін-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), або 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам) або його фармацевтично прийнятну сіль, та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.

55 58) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення 56) або 57) для застосування як лікарський засіб.

59) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення 56) або 57) для застосування у попередженні/профілактиці та/або лікування захворювання або розладу, перерахованого у будь-якому з варіантів здійснення від 48) до 55).

60) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить як діючу речовину 5Н-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін), (RS)-3-етил-3-метил-піролідин-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 10,11-дигідро-10-оксо-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), N-(5-сульфамойл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетамід (Ацетазоламід), (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропілпіролідин-1-іл]бутанамід (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-феніл-1,5-бензодіазепін-2,4-діон (Клобазам), 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам), (S)-10-ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Еслікарбазепіну ацетат), (3-карбамоїлокси-2-фенілпропіл)карбамат (Фелбамат), 1-(амінометил)циклогексаноєтову кислоту (Габапентин), (R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропанамід (Лакосамід), 5'-(2-ціанофеніл)-1'-феніл-2,3'-біпіридиніл-6'(1'Н)-он (Перампанел), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-2,4,6-трион (Фенобарбітал), 5,5-дифенілімідазолідин-2,4-діон (Фенітоїн), 2-(2-оксопіролідин-1-іл)ацетамід (Пірацетам), (3S)-3-(амінометил)-5-метилгексанову кислоту (Прегабалін), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-4,6-діон (Примідон), етил (2-аміно-4-((4-фторбензил)аміно)феніл)карбамат (Ретигабін), 1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (Руфінамід), (RS)-(E)-4,4-диметил-1-[3,4(метилендіокси)-феніл]-1-пентен-3-ол (Стирипентол), (3R)-1-[4,4-біс(3-метил-2-тіеніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонову кислоту (Тіагабін), 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат), (RS)-4-аміногекс-5-єнову кислоту (Вігабатрин), або бензо[d]ізоксазол-3-ілметансульфонамід (Зонісамід) або його фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач, причому фармацевтичну композицію вводять у комбінації з другою фармацевтичною композицією, яка містить як діючу речовину, N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід, або його фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.

61) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить як діючу речовину, (RS)-3-етил-3-метил-піролідин-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 2-пропілпентанова кислота (Вальпроєва кислота), або 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам), або його фармацевтично прийнятну сіль, та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач, причому фармацевтичну композицію вводять у комбінації з другою фармацевтичною композицією, яка містить як діючу речовину, N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід, або його фармацевтично прийнятну сіль, та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.

62) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення 60) або 61) для застосування як лікарський засіб.

63) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення 60) або 61) для застосування у попередженні/профілактиці та/або лікування захворювання або розладу, перерахованого у будь-якому з варіантів здійснення від 48) до 55).

64) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до набору частин, який включає у себе першу фармацевтичну композицію, яка містить як діючу речовину N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід, або його фармацевтично прийнятну сіль, та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач; та другу фармацевтичну композицію, яка містить як діючу речовину 5Н-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін), (RS)-3-етил-3-метил-піролідин-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 10,11-дигідро-10-оксо-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), N-(5-сульфамойл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетамід (Ацетазоламід), (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропілпіролідин-1-іл]бутанамід (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-феніл-1,5-бензодіазепін-2,4-діон (Клобазам), 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам), (S)-10-ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Еслікарбазепіну ацетат), (3-карбамоїлокси-2-фенілпропіл)карбамат (Фелбамат), 1-(амінометил)циклогексаноєтову кислоту (Габапентин), (R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропанамід (Лакосамід), 5'-(2-ціанофеніл)-1'-феніл-2,3'-біпіридиніл-6'(1'Н)-он (Перампанел), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-2,4,6-трион (Фенобарбітал), 5,5-дифенілімідазолідин-2,4-діон (Фенітоїн), 2-(2-оксопіролідин-1-іл)ацетамід (Пірацетам), (3S)-3-(амінометил)-5-метилгексанову кислоту (Прегабалін), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-4,6-діон (Примідон), етил (2-аміно-4-((4-фторбензил)аміно)феніл)карбамат (Ретигабін), 1-(2,6-

дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (Руфінамід), (RS)-(E)-4,4-диметил-1-[3,4(метилендіокси)-феніл]-1-пентен-3-ол (Стирипентол), (3R)-1-[4,4-біс(3-метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонову кислоту (Тіагабін), 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат), (RS)-4-аміногекс-5-єнову кислоту (Вігабатрин), або бензо[d]ізоксазол-3-ілметансульфонамід (Зонісамід), або його фармацевтично прийнятну сіль, та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.

65) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до набору частин, який включає у себе першу фармацевтичну композицію, яка містить як діючу речовину N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід, або його фармацевтично прийнятну сіль, та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач; та другу фармацевтичну композицію, яка містить як діючу речовину (RS)-3-етил-3-метил-піролідін-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідін-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), або 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам), або його фармацевтично прийнятну сіль, та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.

66) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до набору частин у відповідності з варіантом здійснення 64) або 65), що додатково включає у себе інструкції з одночасного, послідовного або окремого введення фармацевтичних композицій.

67) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до набору частин у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення від 64) до 66) для застосування як лікарський засіб.

68) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до набору частин у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення від 64) до 66) для застосування у попередженні/профілактиці та/або лікування захворювання або розладу, перерахованого у будь-якому з варіантів здійснення від 48) до 55).

69) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до застосування N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетаміду або його фармацевтично прийнятної солі та другої активної речовини, яку вибирають з групи, яка включає 5H-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін), (RS)-3-етил-3-метил-піролідін-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідін-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 10,11-дигідро-10-оксо-5H-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), N-(5-сульфамойл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетамід (Ацетазоламід), (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропілпіролідін-1-іл]бутанамід (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-феніл-1,5-бензодіазепін-2,4-діон (Клобазам), 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам), (S)-10-ацетокси-10,11-дигідро-5H-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Еслікарбазепіну ацетат), (3-карбамоїлокси-2-фенілпропіл) карбамат (Фелбамат), 1-(амінометил)циклогексаноцтову кислоту (Габапентин), (R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропанамід (Лакосамід), 5'-(2-ціанофеніл)-1'-феніл-2,3'-біпіридиніл-6'(1'H)-он (Перампанел), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-2,4,6-трион (Фенобарбітал), 5,5-дифенілмідазолідін-2,4-діон (Фенітоїн), 2-(2-оксопіролідін-1-іл)ацетамід (Пірацетам), (3S)-3-(амінометил)-5-метилгексанову кислоту (Прегабалін), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-4,6-діон (Примідон), етил (2-аміно-4-((4-фторбензил)аміно)феніл)карбамат (Ретіагабін), 1-(2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (Руфінамід), (RS)-(E)-4,4-диметил-1-[3,4(метилендіокси)-феніл]-1-пентен-3-ол (Стирипентол), (3R)-1-[4,4-біс(3-метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонову кислоту (Тіагабін), 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат), (RS)-4-аміногекс-5-єнову кислоту (Вігабатрин), або бензо[d]ізоксазол-3-ілметансульфонамід (Зонісамід), або його фармацевтично прийнятну сіль, для виготовлення лікарського засобу для застосування у попередженні/профілактиці та/або лікуванні захворювання або розладу, перерахованого у будь-якому з варіантів здійснення від 48) до 55).

70) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до застосування у відповідності з варіантом здійснення 69), у якому друга активна речовина являє собою (RS)-3-етил-3-метил-піролідін-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідін-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), або 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам) або його фармацевтично прийнятну сіль.

71) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до застосування N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетаміду або його фармацевтично прийнятної солі, для виготовлення лікарського засобу для застосування у комбінації з другим лікарським засобом, таким як 5H-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін), (RS)-3-етил-3-метил-піролідін-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-

1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 10,11-дигідро-10-оксо-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін), 2-пропілпентанова кислота (Вальпроєва кислота), N-(5-сульфамойл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетамід (Ацетазоламід), (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропілпіролідин-1-іл]бутанамід (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-феніл-1,5-бензодіазепін-2,4-діон (Клобазам), 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам), (S)-10-ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксамід (Еслікарбазепіну ацетат), (3-карбамоїлокси-2-фенілпропіл)карбамат (Фелбамат), 1-(амінометил)циклогексаноцтова кислота (Габапентин), (R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропанамід (Лакосамід), 5'-(2-ціанофеніл)-1'-феніл-2,3'-біпіридиніл-6'(1'Н)-он (Перампанел), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-2,4,6-трион (Фенобарбітал), 5,5-дифенілімідазолідин-2,4-діон (Фенітоїн), 2-(2-оксопіролідин-1-іл)ацетамід (Пірацетам), (3S)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота (Прегабалін), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-4,6-діон (Примідон), етил (2-аміно-4-((4-фторбензил)аміно)феніл)карбамат (Ретигабін), 1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (Руфінамід), (RS)-(E)-4,4-диметил-1-[3,4(метилендіокси)-феніл]-1-пентен-3-ол (Стирипентол), (3R)-1-[4,4-біс(3-метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонова кислота (Тіагабін), 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамат), (RS)-4-аміногекс-5-єнова кислота (Вігабатрин), або бензо[d]ізоксазол-3-ілметансульфонамід (Зонісамід) або його фармацевтично прийнятна сіль у попередженні/профілактиці та/або лікуванні захворювання або розладу, перерахованого у будь-якому з варіантів здійснення від 48) до 55).

72) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до застосування у відповідності з варіантом здійснення 71), де другий лікарський засіб містить (RS)-3-етил-3-метил-піролідин-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), або 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам) або його фармацевтично прийнятну сіль.

73) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до застосування 5Н-добензо[b, f]азепін-5-карбоксаміду (Карбазепін), (RS)-3-етил-3-метил-піролідин-2,5-діону (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діаміну (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанаміду (Леветирацетам), 10,11-дигідро-10-оксо-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксаміду (Окскарбазепін), 2-пропілпентанової кислоти (Вальпроєвої кислоти), N-(5-сульфамойл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетаміду (Ацетазоламід), (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропілпіролідин-1-іл]бутанаміду (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-феніл-1,5-бензодіазепін-2,4-діону (Клобазам), 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-ону (Клоназепам), (S)-10-ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз[b, f]азепін-5-карбоксаміду (Еслікарбазепіну ацетат), (3-карбамоїлокси-2-фенілпропіл) карбамату (Фелбамат), 1-(амінометил)циклогексаноцтової кислоти (Габапентин), (R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропанаміду (Лакосамід), 5'-(2-ціанофеніл)-1'-феніл-2,3'-біпіридиніл-6'(1'Н)-ону (Перампанел), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-2,4,6-триону (Фенобарбітал), 5,5-дифенілімідазолідин-2,4-діону (Фенітоїн), 2-(2-оксопіролідин-1-іл)ацетаміду (Пірацетам), (3S)-3-(амінометил)-5-метилгексанової кислоти (Прегабалін), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-4,6-діону (Примідон), етил (2-аміно-4-((4-фторбензил)аміно)феніл)карбамату (Ретигабін), 1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (Руфінамід), (RS)-(E)-4,4-диметил-1-[3,4(метилендіокси)-феніл]-1-пентен-3-олу (Стирипентол), (3R)-1-[4,4-біс(3-метил-2-тієніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонової кислоти (Тіагабін), 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамату (Топірамат), (RS)-4-аміногекс-5-єнової кислоти (Вігабатрин), або бензо[d]ізоксазол-3-ілметансульфонаміду (Зонісамід), або їх фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для застосування, у комбінації з другим лікарським засобом, таким як N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід, або його фармацевтично прийнятна сіль у попередженні/профілактиці та/або лікуванні захворювання або розладу, перерахованого у будь-якому з варіантів здійснення від 48) до 55).

74) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до застосування (RS)-3-етил-3-метил-піролідин-2,5-діону (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діаміну (Ламотриджин), 2-пропілпентанової кислоти (Вальпроєва кислота), або 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-ону (Клоназепам), або їх фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для застосування у комбінації з другим лікарським засобом N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід, або його фармацевтично прийнятною сіллю у попередженні/профілактиці та/або лікуванні захворювання або розладу, перерахованого у будь-якому з варіантів здійснення від 48) до 55).

Виходячи із залежностей різних варіантів здійснення від 1) до 74) як описано вище, таким чином, можливі та передбачаються наступні варіанти здійснення та при цьому конкретно розкриті у індивідуальній формі:

5 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,

10 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,

15 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,

20 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+45+41+1, 47+45+42+1, 47+45+43+1,

25 47+45+44+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,

30 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,

35 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,

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

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

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

55 49+45+20+1, 49+45+21+1, 49+45+22+1, 49+45+23+1, 49+45+24+1, 49+45+25+1, 49+45+26+1, 49+45+27+1, 49+45+28+1, 49+45+29+1, 49+45+30+1, 49+45+31+1, 49+45+32+1, 49+45+33+1, 49+45+34+1, 49+45+35+1, 49+45+36+1, 49+45+37+1, 49+45+38+1, 49+45+39+1, 49+45+40+1, 49+45+41+1, 49+45+42+1, 49+45+43+1, 49+45+44+1, 49+46+1, 49+46+2+1, 49+46+3+1, 49+46+4+1, 49+46+5+1, 49+46+6+1, 49+46+7+1, 49+46+8+1, 49+46+9+1, 49+46+10+1,

60 49+46+11+1, 49+46+12+1, 49+46+13+1, 49+46+14+1, 49+46+15+1, 49+46+16+1, 49+46+17+1,

49+46+18+1, 49+46+19+1, 49+46+20+1, 49+46+21+1, 49+46+22+1, 49+46+23+1, 49+46+24+1,
 49+46+25+1, 49+46+26+1, 49+46+27+1, 49+46+28+1, 49+46+29+1, 49+46+30+1, 49+46+31+1,
 49+46+32+1, 49+46+33+1, 49+46+34+1, 49+46+35+1, 49+46+36+1, 49+46+37+1, 49+46+38+1,
 49+46+39+1, 49+46+40+1, 49+46+41+1, 49+46+42+1, 49+46+43+1, 49+46+44+1, 50+1, 50+2+1,
 5 50+3+1, 50+4+1, 50+5+1, 50+6+1, 50+7+1, 50+8+1, 50+9+1, 50+10+1, 50+11+1, 50+12+1,
 50+13+1, 50+14+1, 50+15+1, 50+16+1, 50+17+1, 50+18+1, 50+19+1, 50+20+1, 50+21+1, 50+22+1,
 50+23+1, 50+24+1, 50+25+1, 50+26+1, 50+27+1, 50+28+1, 50+29+1, 50+30+1, 50+31+1, 50+32+1,
 50+33+1, 50+34+1, 50+35+1, 50+36+1, 50+37+1, 50+38+1, 50+39+1, 50+40+1, 50+41+1, 50+42+1,
 50+43+1, 50+44+1, 50+45+1, 50+45+2+1, 50+45+3+1, 50+45+4+1, 50+45+5+1, 50+45+6+1,
 10 50+45+7+1, 50+45+8+1, 50+45+9+1, 50+45+10+1, 50+45+11+1, 50+45+12+1, 50+45+13+1,
 50+45+14+1, 50+45+15+1, 50+45+16+1, 50+45+17+1, 50+45+18+1, 50+45+19+1, 50+45+20+1,
 50+45+21+1, 50+45+22+1, 50+45+23+1, 50+45+24+1, 50+45+25+1, 50+45+26+1, 50+45+27+1,
 50+45+28+1, 50+45+29+1, 50+45+30+1, 50+45+31+1, 50+45+32+1, 50+45+33+1, 50+45+34+1,
 50+45+35+1, 50+45+36+1, 50+45+37+1, 50+45+38+1, 50+45+39+1, 50+45+40+1, 50+45+41+1,
 15 50+45+42+1, 50+45+43+1, 50+45+44+1, 50+46+1, 50+46+2+1, 50+46+3+1, 50+46+4+1,
 50+46+5+1, 50+46+6+1, 50+46+7+1, 50+46+8+1, 50+46+9+1, 50+46+10+1, 50+46+11+1,
 50+46+12+1, 50+46+13+1, 50+46+14+1, 50+46+15+1, 50+46+16+1, 50+46+17+1, 50+46+18+1,
 50+46+19+1, 50+46+20+1, 50+46+21+1, 50+46+22+1, 50+46+23+1, 50+46+24+1, 50+46+25+1,
 50+46+26+1, 50+46+27+1, 50+46+28+1, 50+46+29+1, 50+46+30+1, 50+46+31+1, 50+46+32+1,
 20 50+46+33+1, 50+46+34+1, 50+46+35+1, 50+46+36+1, 50+46+37+1, 50+46+38+1, 50+46+39+1,
 50+46+40+1, 50+46+41+1, 50+46+42+1, 50+46+43+1, 50+46+44+1, 51+1, 51+2+1, 51+3+1,
 51+4+1, 51+5+1, 51+6+1, 51+7+1, 51+8+1, 51+9+1, 51+10+1, 51+11+1, 51+12+1, 51+13+1,
 51+14+1, 51+15+1, 51+16+1, 51+17+1, 51+18+1, 51+19+1, 51+20+1, 51+21+1, 51+22+1, 51+23+1,
 51+24+1, 51+25+1, 51+26+1, 51+27+1, 51+28+1, 51+29+1, 51+30+1, 51+31+1, 51+32+1, 51+33+1,
 25 51+34+1, 51+35+1, 51+36+1, 51+37+1, 51+38+1, 51+39+1, 51+40+1, 51+41+1, 51+42+1, 51+43+1,
 51+44+1, 51+45+1, 51+45+2+1, 51+45+3+1, 51+45+4+1, 51+45+5+1, 51+45+6+1, 51+45+7+1,
 51+45+8+1, 51+45+9+1, 51+45+10+1, 51+45+11+1, 51+45+12+1, 51+45+13+1, 51+45+14+1,
 51+45+15+1, 51+45+16+1, 51+45+17+1, 51+45+18+1, 51+45+19+1, 51+45+20+1, 51+45+21+1,
 51+45+22+1, 51+45+23+1, 51+45+24+1, 51+45+25+1, 51+45+26+1, 51+45+27+1, 51+45+28+1,
 30 51+45+29+1, 51+45+30+1, 51+45+31+1, 51+45+32+1, 51+45+33+1, 51+45+34+1, 51+45+35+1,
 51+45+36+1, 51+45+37+1, 51+45+38+1, 51+45+39+1, 51+45+40+1, 51+45+41+1, 51+45+42+1,
 51+45+43+1, 51+45+44+1, 51+46+1, 51+46+2+1, 51+46+3+1, 51+46+4+1, 51+46+5+1, 51+46+6+1,
 51+46+7+1, 51+46+8+1, 51+46+9+1, 51+46+10+1, 51+46+11+1, 51+46+12+1, 51+46+13+1,
 35 51+46+14+1, 51+46+15+1, 51+46+16+1, 51+46+17+1, 51+46+18+1, 51+46+19+1, 51+46+20+1,
 51+46+21+1, 51+46+22+1, 51+46+23+1, 51+46+24+1, 51+46+25+1, 51+46+26+1, 51+46+27+1,
 51+46+28+1, 51+46+29+1, 51+46+30+1, 51+46+31+1, 51+46+32+1, 51+46+33+1, 51+46+34+1,
 51+46+35+1, 51+46+36+1, 51+46+37+1, 51+46+38+1, 51+46+39+1, 51+46+40+1, 51+46+41+1,
 51+46+42+1, 51+46+43+1, 51+46+44+1, 52+1, 52+2+1, 52+3+1, 52+4+1, 52+5+1, 52+6+1, 52+7+1,
 40 52+8+1, 52+9+1, 52+10+1, 52+11+1, 52+12+1, 52+13+1, 52+14+1, 52+15+1, 52+16+1, 52+17+1,
 52+18+1, 52+19+1, 52+20+1, 52+21+1, 52+22+1, 52+23+1, 52+24+1, 52+25+1, 52+26+1, 52+27+1,
 52+28+1, 52+29+1, 52+30+1, 52+31+1, 52+32+1, 52+33+1, 52+34+1, 52+35+1, 52+36+1, 52+37+1,
 52+38+1, 52+39+1, 52+40+1, 52+41+1, 52+42+1, 52+43+1, 52+44+1, 52+45+1, 52+45+2+1,
 52+45+3+1, 52+45+4+1, 52+45+5+1, 52+45+6+1, 52+45+7+1, 52+45+8+1, 52+45+9+1,
 52+45+10+1, 52+45+11+1, 52+45+12+1, 52+45+13+1, 52+45+14+1, 52+45+15+1, 52+45+16+1,
 45 52+45+17+1, 52+45+18+1, 52+45+19+1, 52+45+20+1, 52+45+21+1, 52+45+22+1, 52+45+23+1,
 52+45+24+1, 52+45+25+1, 52+45+26+1, 52+45+27+1, 52+45+28+1, 52+45+29+1, 52+45+30+1,
 52+45+31+1, 52+45+32+1, 52+45+33+1, 52+45+34+1, 52+45+35+1, 52+45+36+1, 52+45+37+1,
 52+45+38+1, 52+45+39+1, 52+45+40+1, 52+45+41+1, 52+45+42+1, 52+45+43+1, 52+45+44+1,
 52+46+1, 52+46+2+1, 52+46+3+1, 52+46+4+1, 52+46+5+1, 52+46+6+1, 52+46+7+1, 52+46+8+1,
 50 52+46+9+1, 52+46+10+1, 52+46+11+1, 52+46+12+1, 52+46+13+1, 52+46+14+1, 52+46+15+1,
 52+46+16+1, 52+46+17+1, 52+46+18+1, 52+46+19+1, 52+46+20+1, 52+46+21+1, 52+46+22+1,
 52+46+23+1, 52+46+24+1, 52+46+25+1, 52+46+26+1, 52+46+27+1, 52+46+28+1, 52+46+29+1,
 52+46+30+1, 52+46+31+1, 52+46+32+1, 52+46+33+1, 52+46+34+1, 52+46+35+1, 52+46+36+1,
 52+46+37+1, 52+46+38+1, 52+46+39+1, 52+46+40+1, 52+46+41+1, 52+46+42+1, 52+46+43+1,
 55 52+46+44+1, 53+1, 53+2+1, 53+3+1, 53+4+1, 53+5+1, 53+6+1, 53+7+1, 53+8+1, 53+9+1, 53+10+1,
 53+11+1, 53+12+1, 53+13+1, 53+14+1, 53+15+1, 53+16+1, 53+17+1, 53+18+1, 53+19+1, 53+20+1,
 53+21+1, 53+22+1, 53+23+1, 53+24+1, 53+25+1, 53+26+1, 53+27+1, 53+28+1, 53+29+1, 53+30+1,
 53+31+1, 53+32+1, 53+33+1, 53+34+1, 53+35+1, 53+36+1, 53+37+1, 53+38+1, 53+39+1, 53+40+1,
 53+41+1, 53+42+1, 53+43+1, 53+44+1, 53+45+1, 53+45+2+1, 53+45+3+1, 53+45+4+1, 53+45+5+1,
 60 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,
5 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,
10 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,
15 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,
20 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,
25 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,
30 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,
35 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,
40 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,
45 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 та 74;

У зазначеному вище переліку числа відносяться до варіантів здійснення згідно з їхньою нумерацією, встановленою вище, при цьому "+" вказує залежність від іншого варіанту здійснення. Різні індивідуальні варіанти здійснення відділені комами. Інакше кажучи, "45+2+1",
50 наприклад, відноситься до варіанту здійснення 45), що залежить від варіанту здійснення 2), що залежить від варіанту здійснення 1), тобто варіант здійснення "45+2+1" відповідає фармацевтичній комбінації варіанту здійснення 1) додатково обмеженого ознаками варіантів здійснення 2) та 45).

Наведені у даній заявці визначення призначені для однакового застосування до об'єкта винаходу, як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 74), та, вносячи необхідні зміни, по всьому опису та формулі винаходу, якщо не викладене чітко інше визначення забезпечує більш широке або більш вузьке визначення. Зрозуміло, що визначення або краще визначення терміну або виразу визначає та може замінити відповідний термін або вираз незалежно від (та у комбінації з) будь-якого визначення або кращого визначення будь-якого або всіх інших термінів
60 або виразів, визначених у даному контексті.

Будь-яке посилання на активну речовину, яка визначена у будь-якому з варіантів здійснення від 1) до 74), слід розуміти як таку, що стосується також і фармацевтично прийнятних солей такої активної речовини, у міру необхідності та доцільності.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають необхідну біологічну активність предметної сполуки та проявляють мінімальні небажані токсикологічні ефекти. Такі солі включають неорганічні або органічні солі приєднання кислоти та/або основи, залежно від наявності основних та/або кислотних груп у сполуці, про яку йде мова. Для посилання див., наприклад, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-vch, 2008 and "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Використовуваний у даній заявці термін "фармацевтична комбінація" відноситься до комбінації двох або більшої кількості, переважно двох, активних речовин, у якій активні речовини містяться у одній фармацевтичній композиції або у окремих фармацевтичних композиціях.

Використовуваний у даній заявці термін "активна речовина" відноситься до фармацевтично активного компоненту фармацевтичної композиції. Приклади активних речовин, використовуваних у даній заявці, у першій групі являють собою N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід (СПОЛУКА 1), або його фармацевтично прийнятну сіль, та у другій групі - 5H-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Карбамазепін), (RS)-3-етил-3-метил-піролідін-2,5-діон (Етосуксимід), 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), (S)-2-(2-оксопіролідін-1-іл)бутанамід (Леветирацетам), 10,11-дигідро-10-оксо-5H-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Окскарбазепін), 2-пропілпентанову кислоту (Вальпроєву кислоту), N-(5-сульфамойл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетамід (Ацетазоламід), (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропілпіролідін-1-іл]бутанамід (Бриварацетам), 7-хлор-1-метил-5-феніл-1,5-бензодіазепін-2,4-діон (Клобазам), 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (Клоназепам), (S)-10-ацетокси-10,11-дигідро-5H-добензо[b, f]азепін-5-карбоксамід (Ескарбазепіну ацетат), (3-карбамоїлокси-2-фенілпропіл)карбамат (Фелбамат), 1-(амінометил)циклогексаноїлову кислоту (Габапентин), (R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропанамід (Лакосамід), 5'-(2-ціанофеніл)-1'-феніл-2,3'-біпіридиніл-6'(1'H)-он (Перампанел), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-2,4,6-трион (Фенобарбітал), 5,5-дифенілімідазолідін-2,4-діон (Фенітоїн), 2-(2-оксопіролідін-1-іл)ацетамід (Пірацетам), (3S)-3-(амінометил)-5-метилгексанову кислоту (Прегабалін), 5-етил-5-феніл-1,3-діазинан-4,6-діон (Примідон), етил (2-аміно-4-((4-фторбензил)аміно)феніл)карбамат (Ретигабін), 1-(2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (Руфінамід), (RS)-(E)-4,4-диметил-1-[3,4(метилендіокси)-феніл]-1-пентен-3-ол (Стирипентол), (3R)-1-[4,4-біс(3-метил-2-тісніл)-3-бутен-1-іл]-3-піперидинкарбонову кислоту (Тіагабін), 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат (Топірамаат), (RS)-4-аміногекс-5-єнову кислоту (Вігабатрин), або бензо[d]ізоксазол-3-ілметансульфонамід (Зонісамід), або його фармацевтично прийнятну сіль. Для повної ясності "активна речовина, що має протиепілептичний ефект", являє собою активну речовину, яка може бути застосована для попередження/профілактики та/або лікування епілептичних нападів у пацієнта шляхом часткового або повного пригнічення клінічних або електрографічних ознак нападів.

Термін "одночасний" або "одночасно", якщо його використовують відносно введення активних речовин або фармацевтичних композицій, означає, що введення першої активної речовини (або першої фармацевтичної композиції, відповідно) усе ще триває, починається введення другої активної речовини (або другої фармацевтичної композиції відповідно). Зокрема, термін "одночасний" або "одночасно" означає, що дві активні речовини (або дві фармацевтичні композиції відповідно) вводять у один і той же час, тобто з однаковим часом початку та закінчення, як, наприклад, у випадку введення двох активних речовин, що входять у одну фармацевтичну композицію.

Термін "послідовний" або "послідовно", якщо його використовують відносно введення активних речовин або фармацевтичних композицій, означає, що введення другої активної речовини (або другої фармацевтичної композиції, відповідно) починається менше ніж через одну годину після того, як було завершено введення першої активної речовини (або першої фармацевтичної композиції, відповідно).

Термін "окремий" або "окремо", якщо його використовують відносно введення активних речовин або фармацевтичних композицій, означає, що введення другої активної речовини (або другої фармацевтичної композиції, відповідно) починається через одну годину або більше (та приблизно до дванадцяти годин або приблизно до 24 годин) після того, як було завершено

останнє попереднє введення першої активної речовини (або першої фармацевтичної композиції, відповідно).

Вираз "вводити у комбінації" або "для застосування у комбінації" означають одночасне, послідовне або роздільне, переважно послідовне, введення активних речовин або фармацевтичних композицій.

Використовуваний у даній заявці термін "шлях введення" відноситься до шляху, за яким активна речовина (наприклад, у формі фармацевтичної композиції у конкретній лікарській формі) попадає у організм. Активні речовини можуть бути введені ентеральним (особливо пероральним) або парентеральним введенням (включаючи місцеве застосування або інгаляцію). Прикладами лікарських форм, які можуть бути використані для введення активних речовин є таблетки, капсули, пігулки, гранули, порошки, розчини, суспензії, емульсії, ін'єктуємі водні або масляні розчини або суспензії, супозиторії, креми, гелі, вушні або очні краплі, спрей для носа, на шкірні пластири або аерозолі. Перевагу надають лікарським формам для перорального введення, таким як таблетки, капсули, пігулки, розчини або суспензії. У випадку, коли у окремих фармацевтичних композиціях містяться дві активні речовини, тоді зазначені розділені фармацевтичні композиції можна вводити тим самим або різними шляхами введення з використанням однакових або різних лікарських форм.

Одержання фармацевтичних композицій можна здійснювати за способом, який добре відомий будь-якому фахівцеві у даній галузі техніки (див., наприклад, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е видання (2005), частина 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубліковане Lippincott Williams & Wilkins]) за допомогою введення СПЛУКИ 1 або її фармацевтично прийнятної солі та/або другої активної речовини, що має протиепілептичну дію, як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 44), або її фармацевтично прийнятної солі, на вибір у комбінації з іншими терапевтично цінними речовинами у галенову лікарську форму разом із придатними, нетоксичними, інертними, терапевтично сумісними твердими або рідкими носіями та, при бажанні, звичайними фармацевтичними допоміжними засобами.

Оптимальний режим дозування (тобто величина дози та частота приймання лікарського засобу) для кожної із двох активних речовин фармацевтичної комбінації відповідно до даного винаходу може варіюватися залежно від шляху введення, лікарської форми, виду підлягаючої лікуванню епілепсії, та окремої застосовуваної другої активної речовини. Крім того, доза та/або частота приймання лікарського засобу можуть відрізнитися на початковому етапі та на наступному етапі лікування для першої та/або другої активної речовини фармацевтичної комбінації. Звичайне лікування починають із низької дози, яку підвищують протягом періоду, який варіюється для кожного протиепілептичного препарату та продовжується підтримуючою дозою, яка звичайно адаптована для кожного пацієнта та повинна бути найнижчою дозою, що забезпечує відсутність нападів (Perucca E et al. (2011) The pharmacological treatment of epilepsy in adults [Фармакологічне лікування епілепсії у дорослих]. Lancet Neurol 10:446-456; Goldenberg MM (2010) Overview of Drugs Used For Epilepsy and Seizures [Огляд лікарських засобів, використовуваних при епілепсії та нападах]. Pharmacy and Therapeutics 35(7): 392-415). Краща підтримуюча доза для СПЛУКИ 1 становить від 5 до 600 мг перорально один раз на добу, особливо від 10 до 400 мг (переважно від 20 до 400 мг) перорально один раз на добу, а саме від 10 до 200 мг (переважно від 40 до 200 мг) перорально один раз на добу.

Даний винахід також охоплює мічені ізотопами, особливо, ^2H (дейтерій) мічені активні речовини, причому активні речовини ідентичні активним речовинам, які визначені у будь-якому з варіантів здійснення від 1) до 44), за винятком того, що один або більше атомів були замінені на атом, що має той самий атомний номер, але атомну масу, відмінну від атомної маси, що звичайно зустрічається у природі. Мічені ізотопами, особливо ^2H (дейтерій) мічені активні речовини та їх фармацевтично прийнятні солі включені у обсяг патентних претензій даного винаходу. Заміщення водню більш важким ізотопом ^2H (дейтерій) може привести до більшої метаболічної стабільності, що приводить, наприклад, до підвищеного in-vivo періоду напіврозпаду або знижених необхідних доз, або може привести до зниженого інгібування ферментів цитохрому P450, у результаті чого, наприклад, поліпшується профіль безпеки.

У одному варіанті здійснення винаходу тільки одна із двох активних речовин фармацевтичної комбінації є міченою ізотопами. У кращому варіанті здійснення винаходу активні речовини не є міченими ізотопами, або одна активна речовина не є міченою ізотопами, а інша активна речовина є міченою тільки одним або декількома атомами дейтерію, або обидві активні речовини, кожна мічена тільки одним або декількома атомами дейтерію. У найбільш кращому варіанті здійснення активні речовини взагалі не є міченими ізотопами. Мічені ізотопами активні речовини можуть бути отримані за аналогією зі способами, описаними для

немічених ізотопами активних речовин, але з використанням придатного ізотопного варіанту прийнятних реагентів або вихідних речовин.

Термін "приблизно", що знаходиться перед числовим значенням "X" у даній заявці відноситься до інтервалу, що простирається від X мінус 10 % від X до X плюс 10 % від X.

5 Експериментальна частина:

Одержання СПОЛУКИ 1:

СПОЛУКА 1 може бути отримана у відповідності з методикою, описаною у WO 2015/186056 або у DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01236. (Bezencon O. et al., J. Med. Chem. (2017)).

10 Аудіогенна чутлива до нападів ювенільна мишача модель DBA/2J з генералізованими тоніко-клонічними нападами

Інбредна лінія мишей DBA/2J має підвищену загальну сприйнятливість до гострих генералізованих судомних нападів, викликаних як фармакологічними, електричними, так і ювенільними, слуховими подразниками. У віці від 17 до 28 днів (ювенільні) вони демонструють тоніко-клонічні судоми під впливом голосного звуку.

15 Використовували самців ювенільних мишей DBA/2J (у віці 22-24 дні, з масою тіла від 6,6 до 14,5 г). Кожну мишу поміщали окремо у експозиційну камеру, купол з напівсферичного акрилового скла (діаметр: 50 см) усередині шумопоглинальної коробки. Після 60 секунд звикання слуховий подразник змішаного частотного звуку (15-20 кГц при 110 дБ) відтворювали з динаміка, розташованого у верхній центральній частині купола. Подразник застосовували протягом максимум 60 секунд або доти, поки миша не продемонструвала тонічне розгинання задніх кінцівок.

Звукоізолююча коробка була оснащена світлом та системою камер для спостереження та реєстрації поведінкових нападів, класифікованих у такий спосіб:

- 25 - фаза 0, немає відповіді
- фаза 1, неконтрольовані судоми
- фаза 2, клонус
- фаза 3, тонічне розгинання задніх кінцівок.

30 Наприкінці експерименту всіх мишей умертвляли за допомогою інгаляції CO₂ для оцінки концентрації лікарських речовин у плазмі крові та у головному мозку, а також відсутності фармакокінетичної взаємодії. Коротко, кров брали із хвостової вени за допомогою шприца, попередньо заповненого EDTA (етилендіамінтетраоцтовою кислотою) у якості антикоагулянту, та центрифугували для одержання плазми (протягом 10 хвилин, при 4 °C та 5000 об./хвил. (оборотів на хвилину)). Брали зразки головного мозку та гомогенізували у одному об'ємі холодного фосфатного буферу (pH 7,4). Після екстракції метанолом, концентрації сполуки у плазмі та головному мозку визначали за допомогою рідинної хроматографії у комбінації з мас-спектрометрією.

40 Проводили різні експерименти ефективності комбінації. Три різні протиепілептичні препарати першої лінії (тобто вальпроєва кислота (VPA), леветирацетам (LEV) або ламотриджин (LTG)), які називаються нижче як протиепілептичні препарати (ПЕП)) використовували у комбінації з N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамідом (СПОЛУКА 1). Кожен експеримент складається з чотирьох груп лікування:

- 45 1. Лікарська основа (10 % поліетиленгліколь 400 (PEG400) / 90 % метилцелюлоза (0,5 % у воді; МС0,5 %)), за 3 години до впливу слухового подразника + лікарська основа, за 1 годину до впливу слухового подразника;
2. СПОЛУКА 1 (у 10 % PEG400 / 90 % МС0.5 %), за 3 години до впливу слухового подразника + лікарська основа, за 1 годину до впливу слухового подразника;
3. Лікарська основа, за 3 години до впливу слухового подразника + ПЕП (у 10 % PEG400 / 90 % МС0.5 %), за 1 годину до впливу слухового подразника; та
- 50 4. СПОЛУКА 1 (у 10 % PEG400 / 90 % МС0.5 %), за 3 години до впливу слухового подразника + ПЕП (у 10 % PEG400 / 90 % МС0.5 %), за 1 годину до впливу слухового подразника.

Результати експериментів щодо комбінованої ефективності з використанням СПОЛУКИ 1 та вальпроєвої кислоти (VPA) показані у Таблиці 1.

55

Таблиця 1:

Ефективність СПОЛУКИ 1, VPA або її комбінації у чутливих до аудіогенних нападів ювенільних мишей DBA/2J, моделі генералізованих судомних нападів (n=9-10/група) з відповідною концентрацією у головному мозку та плазмі.

Вид		Чутливі до аудіогенних нападів ювенільні миші DBA/2J (n=9-10)			
Введення		Шлунковий зонд, 5 мл/кг у 10 % PEG400 / 90 % MС0.5 %			
Оцінювання		Максимальна фаза нападів, яка спостерігається при впливі слухового подразника. Дані показані як середні ± Стандартна похибка середнього значення (SEM)			
Статистична дані		Тест Крускала-Уолліса з наступним спеціальним аналізом Данна: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 vs. лікарська основа; # p < 0,05, ## p < 0,01, ### p < 0,01 vs. СПОЛУКА 1; + p < 0,05, ++ p < 0,01, +++ p < 0,001 vs. VPA			
Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 30 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + VPA, 30 мг/кг	Сполука 1, 30 мг/кг + VPA, 30 мг/кг
Фаза нападів		3,0±0,0	1,8±0,2 ***	2,9±0,1 ##	2,0±0,3*
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		5228±487		5104±375
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		3087±297		3148±296
VPA	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			1264±399	1006±117
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			23027±3609	19933±1648

Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 30 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + VPA, 100 мг/кг	Сполука 1, 30 мг/кг + VPA, 100 мг/кг
Фаза нападів		2,9±0,1	1,7±0,3	2,7±0,2	0,1±0,1 ***; +++
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		5233±343		5984±336
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		4621±556		2819±256
VPA	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			9278±2535	5948±946
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			68144±6868	63400±3213

Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 30 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + VPA, 200 мг/кг	Сполука 1, 30 мг/кг + VPA, 200 мг/кг
Фаза нападів		3,0±0,0	1,2±0,2**	1,7±0,4	0,0±0,0***; +
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		4387±342		4994±245
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		2832±260		2108±118
VPA	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			24746±3564	27012±6539
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			108600±9893	109520±11385

Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 10 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + VPA, 100 мг/кг	Сполука 1, 10 мг/кг + VPA, 100 мг/кг
Фаза нападів		3,0±0,0	3,0±0,0	2,8±0,2	2,1±0,2***; ###; ++
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		1895±75		2043±178
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		1128±98		710±80
VPA	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			10124±2040	14628±2906
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			53690±4036	57270±3762

Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 10 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + VPA, 200 мг/кг	Сполука 1, 10 мг/кг + VPA, 200 мг/кг
Фаза нападів		2,9±0,1	2,7±0,3	1,3±0,3**; #	0,8±0,3***; ###
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		1452±104		1638±52
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		2116±175		1155±73
VPA	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			44222±4088	34694±4441
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			132578±10721	122640±11703

5 Як видно з Таблиці 1, у ювенільних мишей DBA/2J, комбінації СПОЛУКИ 1 з вальпроєвою кислотою показали синергетичний протиепілептичний ефект на індукований аудіогенний напад

у порівнянні з ефектами, спостережуваними, коли лікарські засоби вводили окремо. Наприклад, комбінація частково ефективної дози СПОЛУКИ 1 (30 мг/кг, важкість нападу 2, що відповідає клонічному нападу) з неактивною дозою вальпроєвої кислоти (100 мг/кг, важкість нападу 3, що відповідає тонічному випрямленню задніх кінцівок) показала синергетичний протиепілептичний ефект та привела до повного пригнічення аудіогенно індукованих нападів. Синергетичний ефект не є результатом фармакокінетичної взаємодії, тому що концентрації у плазмі крові та у головному мозку СПОЛУКИ 1 та вальпроєвої кислоти були однаковими після введення сполуки окремо або у комбінації.

Результати експериментів щодо комбінованої ефективності з використанням СПОЛУКИ 1 та леветирацетаму (LEV) показані у Таблиці 2.

Таблиця 2:

Ефективність СПОЛУКИ 1, LEV або їх комбінації у чутливих до аудіогенних нападів ювенільних мишей DBA/2J, моделі генералізованих судомних нападів (n=9-10/група) з відповідною концентрацією у головному мозку та плазмі

Вид		Чутливі до аудіогенних нападів ювенільні миші DBA/2J (n=9-10)			
Введення		Шлунковий зонд, 5 мл/кг у 10 % PEG400 / 90 % MC0.5 %			
Оцінювання		Максимальна фаза нападів, яка спостерігається при впливі слухового подразника. Дані показані як середні \pm SEM			
Статистичні дані		Тест Крускала-Уолліса з наступним спеціальним аналізом Данна: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 vs. лікарська основа; # p < 0,05, ## p < 0,01, ### p < 0,01 vs. СПОЛУКА 1; + p < 0,05, ++ p < 0,01, +++ p < 0,001 vs. LEV			
Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 30 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + LEV, 3 мг/кг	Сполука 1, 30 мг/кг + LEV, 3 мг/кг
Фаза нападів		3,0 \pm 0,0	1,9 \pm 0,2*	2,6 \pm 0,3	0,6 \pm 0,2 ***, +++
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		5042 \pm 385		5956 \pm 330
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		4453 \pm 283		4534 \pm 224
LEV	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			675 \pm 82	714 \pm 59
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			1208 \pm 76	1230 \pm 64

Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 30 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + LEV, 10 мг/кг	Сполука 1, 30 мг/кг + LEV, 10 мг/кг
Фаза нападів		3,0±0,0	1,6±0,2 *	1,4±0,3 *	0,3±0,2 ***
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		4370±334		5466±533
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		4460±322		4123±315
LEV	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			2307±207	2149±142
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			4007±199	3877±226

Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 30 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + LEV, 50 мг/кг	Сполука 1, 30 мг/кг + LEV, 50 мг/кг
Фаза нападів		3,0±0,0	1,9±0,3	0,5±0,2 ***	0,1±0,1 ***, #
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		4662±275		4690±399
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		4142±178		3715±351
LEV	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			11318±1440	13484±1379
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			24156±2669	26208±2403

Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 10 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + LEV, 1 мг/кг	Сполука 1, 10 мг/кг + LEV, 1 мг/кг
Фаза нападів		3,0±0,0	2,7±0,2	3,0±0,0	1,6±0,4 **, #, ++
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		1435±55		1934±100
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		1318±77		1498±112
LEV	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			224±20	310±34
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			541±48	564±42

Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 10 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + LEV, 3 мг/кг	Сполука 1, 10 мг/кг + LEV, 3 мг/кг
Фаза нападів		2,8±0,2	2,9±0,1	2,1±0,4	1,1±0,2 **, ##
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		2379±164		2517±190
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		1858±116		1598±111
LEV	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			677±70	787±39
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			1170±53	1250±53

Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 10 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + LEV, 10 мг/кг	Сполука 1, 10 мг/кг + LEV, 10 мг/кг
Фаза нападів		2,3±0,4	2,7±0,2	1,7±0,4	0,6±0,2 *, ##
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		1965±138		2026±137
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		1894±113		1586±142
LEV	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			2131±267	2593±169
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			4527±473	5779±232

Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 10 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + LEV, 50 мг/кг	Сполука 1, 10 мг/кг + LEV, 50 мг/кг
Фаза нападів		3,0±0,0	2,7±0,2	1,1±0,3 **, #	0,5±0,2 ***, ###
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		1743±158		1811±93
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		1785±186		1715±124
LEV	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			11098±886	12622±549
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			26502±2814	27010±1349

5 Як видно з Таблиці 2, у ювенільних мишей DBA/2J, комбінації СПОЛУКИ 1 з леветирацетамом показали синергетичний протиепілептичний ефект на індукований

аудиогенний напад у порівнянні з ефектами, спостережуваними, коли лікарські засоби вводили окремо. Наприклад, комбінація неактивної дози СПОЛУКИ 1 (10 мг/кг, важкість нападу 3, яка відповідає тонічному випрямленню задніх кінцівок), а неактивна доза леветирацетаму (1 мг/кг, важкість нападу 3, яка відповідає тонічному випрямленню задніх кінцівок) показала синергетичний протиепілептичний ефект та приводила до аудіогенно індукованих нападів зниженого ступеню важкості (1.6). Синергетичний ефект не є результатом фармакокінетичної взаємодії, тому що концентрації у плазмі крові та у головному мозку СПОЛУКИ 1 та LEV були однаковими після введення сполук окремо або у комбінації.

5
10

Результати експериментів щодо комбінованої ефективності з використанням СПОЛУКИ 1 та ламотриджину (LTG) показані у Таблиці 3.

Таблиця 3:

Ефективність СПОЛУКИ 1, LTG або їх комбінації у чутливих до аудіогенних нападів ювенільних мишей DBA/2J, моделі генералізованих судомних нападів (n=9-10/група) з відповідною концентрацією у головному мозку та плазмі

Вид		Чутливі до аудіогенних нападів ювенільні миші DBA/2J (n=9-10)			
Введення		Шлунковий зонд, 5 мл/кг у 10 % PEG400 / 90 % MC0,5 %			
Оцінювання		Максимальна фаза нападів, яка спостерігається при впливі слухового подразника. Дані показані як середні \pm SEM			
Статистичні дані		Тест Крускала-Уолліса з наступним спеціальним аналізом Данна: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 vs. лікарська основа; # p < 0,05, ## p < 0,01, ### p < 0,01 vs. СПОЛУКА 1; + p < 0,05, ++ p < 0,01, +++ p < 0,001 vs. LTG			
Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 30 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + LTG, 3 мг/кг	Сполука 1, 30 мг/кг + LTG, 3 мг/кг
Фаза нападів		2,7 \pm 0,2	2,0 \pm 0,3	1,9 \pm 0,2	0,9 \pm 0,3 ***
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		4558 \pm 317		5032 \pm 238
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		4652 \pm 243		4550 \pm 293
LTG	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			1491 \pm 128	1367 \pm 100
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			293 \pm 27	284 \pm 18

Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 30 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + LTG, 10 мг/кг	Сполука 1, 30 мг/кг + LTG, 10 мг/кг
Фаза нападів		3,0±0,0	2,1±0,2	1,4±0,3**	0,2±0,2***, ##
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		4224±261		4260±350
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		4556±285		3965±372
LTG	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			3262±144	3658±310
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			1203±77	1332±102

Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 30 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + LTG, 30 мг/кг	Сполука 1, 30 мг/кг + LTG, 30 мг/кг
Фаза нападів		3,0±0,0	1,9±0,3	0,2±0,2***, #	0,0±0,0***, ##
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		3618±159		3286±170
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		3968±258		2915±150
LTG	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			8888±248	8562±853
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			3562±165	2797±475

Змінна		Група лікування			
		лікарська основа + лікарська основа	Сполука 1, 10 мг/кг + лікарська основа	лікарська основа + LTG, 10 мг/кг	Сполука 1, 10 мг/кг + LTG, 10 мг/кг
Фаза нападів		2,9±0,1	2,8±0,2	1,1±0,3***, ###	1,4±0,3**, ##
СПОЛУКА 1	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)		1197±80		1420±165
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)		1522±109		1286±140
LTG	Концентрація у головному мозку - загальна (нг/г)			4054±323	3687±393
	Концентрація у плазмі - загальна (нг/мл)			930±77	859±101

5 Як видно з Таблиці 3, у ювенільних мишей DBA/2J, комбінації СПОЛУКИ 1 з ламотриджином показали синергетичний протиепілептичний ефект на індукований аудіогенний напад у

порівнянні з ефектами, спостережуваними, коли лікарські засоби вводили окремо. Наприклад, комбінація частково ефективної дози СПОЛУКИ 1 (30 мг/кг, важкість нападу 2, що відповідає клонічному нападу) та частково ефективної дози ламотриджину (3 мг/кг, важкість нападу 2, що відповідає клонічному нападу) показала збільшений протиепілептичний ефект та привела до аудіогенно індукованих нападів зниженого ступеню важкості (1, що відповідає неконтрольованим судомам). Ефект не є результатом фармакокінетичної взаємодії, тому що концентрації у плазмі крові та у головному мозку СПОЛУКИ 1 та ламотриджину були однаковими після введення сполук окремо або у комбінації.

Фармацевтична композиція, що містить СПОЛУКУ 1:

Фармацевтичну композицію, що містить 10 мг СПОЛУКИ 1, готували у вигляді твердих желатинових капсул (350 мг), з використанням нижченаведених інгредієнтів:

Інгредієнти	Роль	мг/кпс	%
СПОЛУКА 1	Активна речовина	10,00	2,86
МКЦ (Avicel PH101)	Наповнювач 1	207,38	59,25
Маніт (Parteck M200)	Наповнювач 2	88,87	25,39
ПВП (Повідон, Коллідон 30)	Зв'язуюча речовина	17,50	5,00
зшитий ПВП (Кросповідон, Коллідон CL)	Розпушувач	17,50	5,00
Безводний діоксид кремнію (Aerosil 200)	Речовина, що сприяє ковзкості	5,25	1,50
Стеарат магнію (LUB Stab)	Змащуюча речовина	3,50	1,00
Всього		350,00	100,00
Скорочення: кпс: капсула; МКЦ: мікрокристалічна целюлоза; ПВП: полівінілпіролідон			

Тверді желатинові капсули можуть бути отримані у відповідності з наступним способом:

Стадія	Операція
1	Просіювання внутрішньої фази (суміш МКЦ, маніту, повідону та кросповідону) за допомогою сита 800 мкм
2	Перемішування за допомогою шейкерного міксеру Turbula® (10 хвил. при 32 об./хвил.: Суміш А)
3	Об'єднання СПОЛУКИ 1 з сумішшю А (1: 5 за масою) та перемішування за допомогою шейкерного міксеру Turbula® (15 хвил. при 32 об./хвил.: Суміш В)
4	Просіювання Суміші В за допомогою сита 800 мкм
5	Перемішування суміші В за допомогою шейкерного міксеру Turbula® (15 хвил. при 32 об./хвил.)
6	Перенос Суміші В у ємкість з рештою Суміші А (Суміш С)
7	Перемішування Суміші С за допомогою шейкерного міксеру Turbula® (15 хвил. при 32 об./хвил.)
8	Пресування та грануляція на ситі 800 мкм шляхом роликкового пресу (Mini-Factor)
9	Перемішування за допомогою шейкерного міксеру Turbula® (10 хвил. при 32 об./хвил.)
10	Просіювання безводного діоксиду кремнію (речовина, що сприяє ковзкості) за допомогою сита 800 мкм та додавання до Суміші С
11	Перемішування за допомогою шейкерного міксеру Turbula® (2 хвил. при 32 об./хвил.: Суміш D)
12	Просіювання стеарату магнію (Lubricant) за допомогою сита 800 мкм та додавання до Суміші D
13	Перемішування за допомогою шейкерного міксеру Turbula® (10 хвил. при 32 об./хвил.: Суміш А) Turbula® (2 хвил. при 32 об./хвил.: Суміш E)
14	Капсулювання з твердими желатиновими капсулами 0 розміру
об./хвил.: число оборотів на хвилину	

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична комбінація, яка містить перший активний інгредієнт, що являє собою N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід або його фармацевтично прийнятну сіль, та другий активний інгредієнт, вибраний з групи, що

- включає 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін, (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанамід, і 2-пропілпентанову кислоту, або фармацевтично прийнятну сіль будь-якої з вищезгаданих сполук.
2. Фармацевтична комбінація за п. 1, у якій другий активний інгредієнт являє собою 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін або його фармацевтично прийнятну сіль.
- 5 3. Фармацевтична комбінація за п. 1, у якій другий активний інгредієнт являє собою (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанамід або його фармацевтично прийнятну сіль.
4. Фармацевтична комбінація за п. 1, у якій другий активний інгредієнт являє собою 2-пропілпентанову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль.
- 10 5. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-4, у якій перший та другий активні інгредієнти містяться у одній фармацевтичній композиції.
6. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-4, у якій перший та другий активні інгредієнти містяться у окремих фармацевтичних композиціях.
7. Застосування фармацевтичної композиції, яка містить як активний інгредієнт N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід або його фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач, де зазначена фармацевтична композиція призначена для введення у комбінації з другою фармацевтичною композицією, що містить як активний інгредієнт сполуку, вибрану з 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діаміну, (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанаміду або 2-пропілпентанової кислоти або її фармацевтично прийнятну сіль, та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.
- 15 8. Застосування фармацевтичної композиції, яка містить як активний інгредієнт сполуку, вибрану з 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діаміну, (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанаміду або 2-пропілпентанової кислоти або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач, де зазначена фармацевтична композиція призначена для введення у комбінації з другою фармацевтичною композицією, що містить як активний інгредієнт N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід або його фармацевтично прийнятну сіль, та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.
- 25 9. Набір, який складається з частин, що містять першу фармацевтичну композицію, яка містить як активний інгредієнт N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід або його фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач, та другу фармацевтичну композицію, що містить як активний інгредієнт сполуку, вибрану з 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діаміну, (S)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)бутанаміду або 2-пропілпентанової кислоти або її фармацевтично прийнятну сіль, та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.
- 30 35