

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392873 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/573* (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.04.11

(54) ЛЕЧЕНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА

(31) 63/173,867

(32) 2021.04.12

(33) US

(86) PCT/US2022/024264

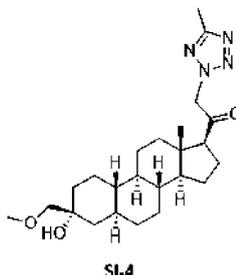
(87) WO 2022/221195 2022.10.20

(71) Заявитель:
СЕЙДЖ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Колкахун Хелен Энн (US), Бэнкоул
Олувакеми (GB), Эльдар-Лиссан Ади,
Гербаси Маргарет Элизабет, Уолд
Джеффри А. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение соединения I



или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение I или его фармацевтически приемлемую соль, при этом у субъекта наблюдается: (a) уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 5% после начала лечения; (b) снижение общего балла по подшкале оценки повседневной деятельности (ADE) шкалы TETRAS после начала лечения; или (c) и то и другое.

A1

202392873

202392873

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579538EA/061

ЛЕЧЕНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

В данной заявке РСТ испрашивается приоритет по предварительной заявке США №. 63/173 867, поданной 12 апреля 2021 г., содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к соединениям и способам лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом.

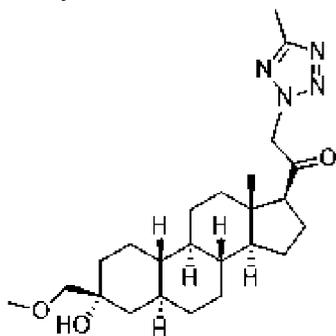
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Было продемонстрировано, что прогестерон и его метаболиты оказывают значительное влияние на возбудимость мозга (Backstrom, T. et al., Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 130:19-24 (1985); Pfaff, D.W and McEwen, B. S., Science 219:808-814 (1983); Gyermek et al., J Med Chem. 11: 117 (1968); Lambert, J. et al., Trends Pharmacol. Sci. 8:224-227 (1987)). Кроме того, несколько доказательств позволяют предположить, что дисфункция мозжечка через мозжечково-таламокортикальный путь играет ключевую роль в эссенциальном треморе (ЭТ) (McAuley 2000; Pinto 2003; Elble 2009; Schnitzler 2009; Deuschl 2009). Активационные исследования с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) указывают на аномально увеличенный региональный мозговой кровоток в мозжечке как в состоянии покоя, так и когда тремор провоцируется односторонним разгибанием руки (Boechker 1994, Wills 1996). Посмертный анализ выявил снижение количества ГАМК_A-рецепторов на 35% и снижение количества ГАМК_B-рецепторов на 22-31% в зубчатом ядре мозжечка у пациентов с ЭТ (Paris-Robidas 2012).

Появляется все больше доказательств в пользу использования нейроактивных стероидов, например нейроактивного стероида, описанного в настоящем документе, для лечения и предупреждения развития тремора (например, эссенциального тремора).

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту **Соединения 1**

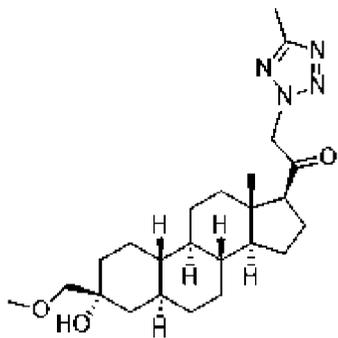


SI-4

(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте данное изобретение предлагает способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту дозы от около 5 мг до около 80 мг количества **Соединения 1**



SI-4 (Соединение 1)

или эквивалентной дозы его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 35 мг до около 70 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день (например, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день). Например, субъекту вводят дозу от около 30 мг до около 60 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день (например, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день).

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 10 мг до около 35 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день (например, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день). Например, субъекту вводят дозу от около 15 мг до около 30 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день (например, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день).

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 10 мг до около 20 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день (например, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день).

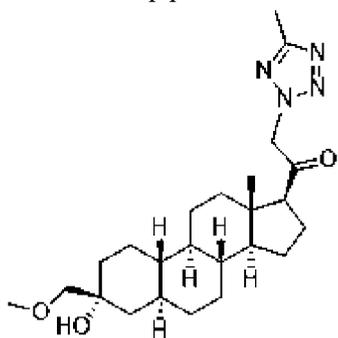
В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 25 мг до около 35 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день (например, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день).

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 40 мг до около 50 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день (например, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день).

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 55 мг до около 65 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день (например, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день).

В некоторых вариантах реализации, таких как любой из вариантов реализации, описанных в данном документе, где **Соединение 1** или его эквивалентную дозу или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту один раз в день, введение осуществляется ночью (например, перед сном).

В одном аспекте в данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества **Соединения 1**



SI-4

(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 5% после начала лечения.

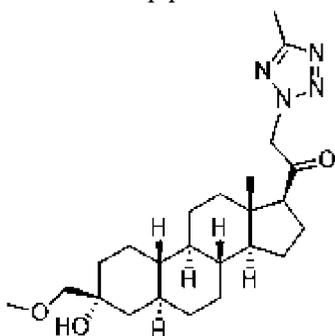
В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 10% после начала лечения. Например, у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 12% (например, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20% или по меньшей мере на около 25%) после начала лечения. Например, у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 30% (например, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40% или по меньшей мере на около 50%) после начала лечения. В других примерах у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 50% после начала лечения. В некоторых примерах у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 75% после начала лечения. И, в некоторых примерах, у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора от около 30% до около 99% (например, от около 30% до около 85%, от около 30% до около 80%, от около 30% до около 75% и тому подобное).

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора примерно через 5 дней после начала лечения. В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора примерно через 8 дней после начала лечения. Например, у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора примерно через 10 дней, примерно через 12 дней, примерно через 14 дней,

примерно через 16 дней, примерно через 18 дней, примерно через 20 дней, примерно через 25 дней, примерно через 30 дней или примерно через 40 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий не более чем 12, до начала лечения. В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере, около 4 до начала лечения. В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере, около 6 до начала лечения. В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере, около 8 до начала лечения. В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере, около 10 до начала лечения. В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере, около 12 до начала лечения. В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере, около 20 до начала лечения. В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере, около 24 до начала лечения. В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере, около 28 до начала лечения.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества **Соединения 1**



SI-4

(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале оценки повседневной деятельности (ADL) шкалы TETRAS после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере на около 5% после начала лечения. Например, у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере на около 10% после начала лечения. В других примерах у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере на около 15% после начала лечения. В других примерах у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере на около 20% после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS примерно через 8 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS примерно через 10 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS примерно через 15 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS примерно через 20 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS примерно через 25 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS примерно через 30 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл по подшкале ADL шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере 12 до начала лечения.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл по подшкале ADL шкалы TETRAS, составляющий менее чем около 28 до начала лечения.

В некоторых реализациях субъект имеет исходный общий балл по подшкале ADL шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере около 20 до начала лечения.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл по подшкале ADL шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере около 24 до начала лечения.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл по подшкале ADL шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере около 28 до начала лечения.

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 5 мг до около 80 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день. Например, субъекту вводят дозу от около 10 мг до около 70 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день. В других примерах субъекту вводят дозу от около 50 мг до

около 70 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день. В некоторых примерах субъекту вводят дозу от около 10 мг до около 30 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день. И, в некоторых примерах субъекту вводят дозу от около 10 мг, около 15 мг, около 30 мг, около 45 мг или около 60 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу около 60 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 30 мг до около 50 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу около 45 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 20 мг до около 40 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

В некоторых вариантах реализации **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день.

В некоторых вариантах реализации **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день в течение около 28 дней.

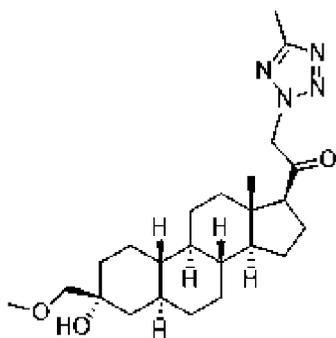
В некоторых вариантах реализации **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день на постоянной основе.

В некоторых вариантах реализации у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет по меньшей мере около 175 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения. Например, у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет около 200 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения. В других примерах у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 200 нг/мл до около 250 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения. В некоторых примерах у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет по меньшей мере около 210 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения. В некоторых примерах у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 450 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения. В другом примере у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет по меньшей мере около 230 нг/мл примерно через 22 дня после начала лечения. В некоторых примерах у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 230 нг/мл до около 390 нг/мл примерно через 22 дня после начала лечения. И в некоторых примерах у субъекта

концентрация **Соединения 1** в плазме составляет больше чем около 250 нг/мл примерно через 29 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. Например, **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемая соль вводится в виде таблетки или капсулы.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту начальной дозы от около 5 мг до около 80 мг **Соединения 1**



SI-4

(Соединение 1)

или эквивалентной дозы его фармацевтически приемлемой соли, причем начальную дозу вводят по меньшей мере один раз в день (например, ночью (например, перед сном)).

В некоторых вариантах реализации начальную дозу вводят с начала лечения в течение от около 1 до около 30 дней. Например, начальную дозу вводят с начала лечения в течение около 28 дней.

В некоторых вариантах реализациях начальная доза составляет от около 55 мг до около 70 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации начальную дозу вводят один раз в день.

Некоторые варианты реализации включают введение субъекту второй дозы, содержащей от около 25 мг до около 50 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли, причем вторую дозу вводят на следующий день после последнего введения первоначальной дозы. В некоторых примерах вторая доза составляет от около 30 мг до около 45 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли. В других примерах вторая доза составляет от около 25 мг до около 35 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли

В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят в течение около 60 дней или менее. В других вариантах реализации вторую дозу вводят в течение более чем около 60 дней.

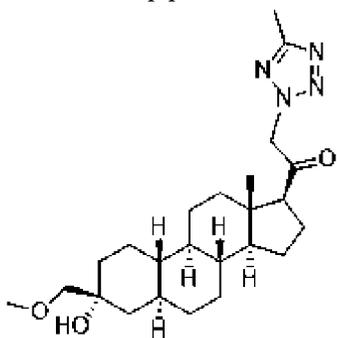
В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят по меньшей мере один раз в день. Например, вторую дозу вводят один раз в день.

Некоторые варианты реализации включают введение субъекту третьей дозы, содержащей от около 5 мг до около 24 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли, причем третью дозу вводят на следующий день после последнего введения второй дозы. В некоторых примерах третья доза составляет от около 5 мг до около 20 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли. В других примерах третья доза составляет от около 7,5 мг до около 17,5 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят по меньшей мере один раз в день. Например, третью дозу вводят один раз в день.

В некоторых вариантах реализации **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. Например, **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемая соль вводится в виде таблетки или капсулы.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества **Соединения 1**



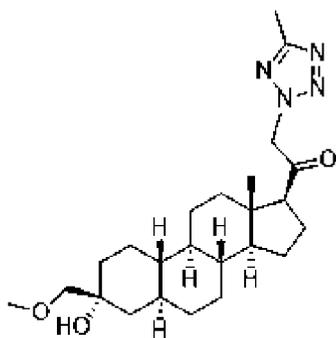
SI-4

(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 100 нг/мл до около 450 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 150 нг/мл до около 400 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения. В некоторых примерах у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 175 нг/мл до около 400 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения. В других примерах у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 175 нг/мл до около 250 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения. В других примерах у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 200 нг/мл до около 250 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения. В некоторых примерах концентрация в плазме, как описано в данном документе, представляет собой концентрацию в плазме C_{trough} .

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества **Соединения 1**

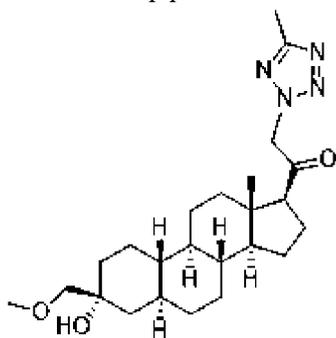


SI-4 (Соединение 1).

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 475 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 450 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения. Например, у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 350 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения. Например, у субъекта концентрация соединения **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 280 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения. В других примерах у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 320 нг/мл до около 420 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения. И в некоторых примерах у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 275 нг/мл до около 490 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения. В некоторых примерах концентрация в плазме, как описано в данном документе, представляет собой концентрацию в плазме C_{trough} .

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества **Соединения 1**



SI-4 (Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 230 нг/мл до около 390 нг/мл по меньшей мере примерно через 22 дня после начала лечения. В некоторых примерах концентрация в плазме, как описано в данном документе, представляет собой концентрацию в плазме C_{trough} .

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Приведенные ниже фигуры представлены в качестве примера и не предназначены для ограничения объема заявленного изобретения.

Фигура 1 представляет собой диаграмму распределения участников исследования согласно Примеру 1.

Фигура 2 представляет собой график среднего изменения на основе LS по сравнению с исходным уровнем общего балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы общей выраженности эссенциального тремора (TETRAS) с течением времени по группам лечения (Полный набор данных для анализа) в соответствии с Примером 1.

Фигура 3 представляет собой лесную диаграмму изменения по сравнению с исходным уровнем общего балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS в день 29 (Полный набор данных для анализа) согласно Примеру 1.

Фигура 4 представляет собой график среднего изменения на основе LS по сравнению с исходным уровнем общего балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS с течением времени по группе лечения (Для пациентов, имеющих исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий ≥ 12) в соответствии с Примером 1.

Фигура 5 представляет собой график среднего изменения на основе LS по сравнению с исходным уровнем общего балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS с течением времени по группе лечения (Набор данных по протоколу) в соответствии с Примером 1.

Фигура 6 представляет собой график среднего изменения на основе LS по сравнению с исходным уровнем общего балла по ADL шкалы TETRAS с течением времени по группе лечения (Полный набор данных для анализа) в соответствии с Примером 1.

Фигура 7 представляет собой лесную диаграмму изменения по сравнению с исходным уровнем общего балла по ADL шкалы TETRAS в день 29 (Полный набор для анализа) согласно Примеру 1.

Фигура 8 представляет собой график среднего изменения на основе LS по сравнению с исходным уровнем общего балла по подшкале оценки функционального статуса шкалы TETRAS с течением времени по группе лечения (Полный набор данных для анализа) в соответствии с Примером 1.

Фигура 9 представляет собой лесную диаграмму изменения по сравнению с исходным уровнем общего балла по подшкале оценки функционального статуса шкалы TETRAS в день 29 (Полный набор данных для анализа) согласно Примеру 1.

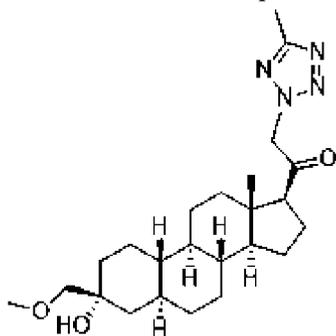
Фигура 10 представляет собой график среднего изменения на основе LS по сравнению с исходным уровнем общего балла в частях 4/6/7/8 подшкалы оценки

функционального статуса шкалы TETRAS с течением времени по группе лечения (Полный набор данных для анализа) в соответствии с Примером 1.

Фигура 11 представляет собой лесную диаграмму изменения по сравнению с исходным уровнем общего балла в частях 4/6/7/8 подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS в день 29 (Полный набор данных для анализа) согласно Примеру 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора, включающий введение терапевтически эффективного количества **Соединения 1**



SI-4 (Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли субъекту (например, человеку), нуждающемуся в этом.

I. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Используемый в данном документе термин «модуляция» относится к ингибированию или усилению функции ГАМК_A-рецептора. «Модулятор» (например, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, которая модулирует функцию ГАМК_A-рецептора) может выступать в роли, например, агониста, частичного агониста, антагониста или частичного антагониста ГАМК_A-рецептора.

Используемый в данном документе термин «около», когда он относится к числовому значению или диапазону значений, допускает определенную степень изменчивости значения или диапазона или значений, например, в пределах 10% или в пределах 5% от заявленного значения. или установленного предела диапазона.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный или подлежащий одобрению регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим органом в странах, отличных от США, или который указан в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и, в частности, у людей.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения по изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие соли нетоксичны и могут представлять собой соли присоединения неорганических или органических кислот и соли присоединения

оснований. В частности, такие соли включают: (1) соли присоединения кислот, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.; или (2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, заменяется ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и т.п. Соли дополнительно включают, только в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и т.п.; и когда соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, таких как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т.п. Термин «фармацевтически приемлемый катион» относится к приемлемому катионному противоиону кислотной функциональной группы. Такие катионы представлены катионами натрия, калия, магния, аммония, тетраалкиламмония и т.п. См., например, Berge et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66(1): 1-79.

Используемый в данном документе термин «пролекарство» охватывает терапевтически неактивные соединения, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные агенты по данному изобретению. Одним из способов получения пролекарства является создание выбранных фрагментов, которые гидролизуются или расщепляются в целевом участке действия *in vivo* в физиологических условиях, чтобы выявить желаемую молекулу, которая затем оказывает терапевтический эффект. В некоторых вариантах реализации пролекарство преобразуется под действием ферментативной активности субъекта.

В альтернативном варианте реализации в данном изобретении предложены пролекарства соединений, описанных в данном документе, причем пролекарство включает расщепляемый фрагмент на С3-гидрокси, как показано в Формулах, изображенных в данном документе (например, **Соединение 1**).

Используемый в данном документе термин «таутомеры» относится к соединениям, которые представляют собой взаимозаменяемые формы конкретной составной структуры, и различаются по смещению атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут находиться в равновесии за счет движения π -электронов и атома (обычно Н). Например, енолы и кетоны являются таутомерами, поскольку они быстро взаимопревращаются при обработке кислотой или основанием. Другим примером таутомерии являются аци- и нитроформы фенилнитрометана, которые также образуются при обработке кислотой или основанием. Таутомерные формы могут иметь отношение к достижению оптимальной химической реакционной способности и биологической активности представляющего интерес соединения.

Используемый в данном документе термин «субъект», которому предполагается введение, включает, но не ограничивается этим, человека (например, мужчину или женщину любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого взрослого, взрослого человека среднего возраста или взрослого человека пожилого возраста)) и/или животное, не являющееся человеком, например, млекопитающее, такое как приматы (например, яванские макаки, макаки-резусы), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, грызуны, кошки и/или собаки. В определенных вариантах реализации субъектом является млекопитающее. В других вариантах реализации субъектом является человек.

Используемые в данном документе термины «заболевание», «нарушение» и «состояние» используются взаимозаменяемо в данном документе.

Как используется в данном документе и, если не указано иное, термины «лечить», «процесс лечения» и «лечение» предполагают действие, которое происходит, когда субъект страдает от указанного заболевания, нарушения или состояния, которое снижает тяжесть заболевания, нарушения или состояния (или любого его симптома), или тормозит или замедляет прогрессирование заболевания, нарушения или состояния («терапевтическое лечение»), а также предполагает профилактическое действие, которое происходит до того, как субъект начнет страдать от указанного заболевания, нарушения или состояния.

В общем, «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ, например, для лечения нарушения, связанного с ЦНС, или достаточному для того, чтобы вызвать обезболивание или седативный эффект. Как будет понятно специалистам в данной области, эффективное количество соединения по изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, фармакокинетика соединения, заболевание, подлежащее лечению, способ введения, а также возраст, вес, здоровье и состояние субъекта.

Как используется в данном документе и, если не указано иное, «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для

обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания, нарушения или состояния или для задержки или минимизации одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, нарушением или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, которое отдельно или в сочетании с другими видами терапии обеспечивает терапевтический эффект при лечении заболевания, нарушения или состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или позволяет избежать симптомов или причин заболевания или состояния или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

В альтернативном варианте реализации данное изобретение предполагает введение соединений данного изобретения или их фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемой композиции в качестве профилактического средства до того, как субъект начнет страдать от указанного заболевания, нарушения или состояния. Как используется в данном документе и, если не указано иное, «профилактически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для предотвращения заболевания, нарушения или состояния или одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, нарушением или состоянием, или предотвращения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, которое отдельно или в сочетании с другими агентами обеспечивает профилактический эффект в предотвращении заболевания, нарушения или состояния. Термин «профилактически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

Как используется в данном документе, термины «начало лечения» и «момент начала лечения» используются взаимозаменяемо для обозначения дня, в который начинается лечение (например, введение **Соединения 1** или его фармацевтически приемлемой соли). Например, днем начала лечения является день первого применения химиотерапии. Для режимов дозирования, включающих введение 2 или более терапевтических средств, началом лечения является день, в который впервые вводят **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль.

Как используется в данном документе, «общий балл по подшкале оценки повседневной деятельности (ADL) шкалы общей выраженности эссенциального тремора (TETRAS)» относится к шкале оценки эссенциального тремора, разработанной The Tremor Research Group (Elble, R.J., J. Neuro. Neuromedicine 1(4):34-38 (2016); Elble, R.J. et. al., Mov. Disord. 27(12); 1567-1569 (2012)). Подшкала ADL шкалы TETRAS включает 12 показателей или характеристик, при этом каждый показатель или характеристика оценивается в 0, 1, 2, 3 или 4 балла в зависимости от тяжести характеристики, присутствующей у субъекта. Затем баллы по каждой из 12 характеристик суммируются, и общая сумма баллов не превышает 48. 12 характеристик, оцениваемых в общем балле по подшкале ADL шкалы TETRAS, включают:

1) Речь.

0=Нормальная. 1=Незначительное дрожание голоса, только когда «нервничает». 2=Легкое голосовое дрожание. Все слова легко понятны. 3=Умеренное голосовое дрожание. Некоторые слова трудно понять. 4=Сильное дрожание голоса, большинство слов трудно понять.

2) Питание с помощью ложки.

0=Нормально. 1=Незначительное отклонение от нормы. Тремор присутствует, но не мешает питаться с помощью ложки. 2=Легкое отклонение от нормы, немного разливается. 3=Умеренное отклонение от нормы, сильно разливает воду или меняет стратегию выполнения задачи, например, использует две руки или наклоняется. 4=Тяжелые отклонения от нормы, не может есть ложкой.

3) Питье из стакана

0=Нормально. 1=Незначительное отклонение от нормы, тремор присутствует, но не мешает питью из стакана. 2=Легкое отклонение от нормы, немного разливается. 3=Умеренное отклонение от нормы, сильно разливает или меняет стратегию выполнения задачи, например, использует две руки или наклоняется. 4=Тяжелое отклонение от нормы, не может пить из стакана или пользуется соломинкой или чашкой-поилкой.

4) Гигиена.

0=Нормально. 1=Незначительное отклонение от нормы, тремор присутствует, но не мешает гигиене. 2=Легкое отклонение от нормы, некоторые трудности, но задачу можно выполнить. 3=Умеренное отклонение от нормы, не способен выполнять большинство простых задач, таких как накраситься губной помадой или бриться, если не изменит стратегию, например, не будет использовать две руки или менее пораженную руку. 4=Тяжелое отклонение от нормы, не может самостоятельно выполнять гигиенические мероприятия.

5) Одевание.

0=Нормально. 1=Незначительное отклонение от нормы, тремор присутствует, но не мешает одеваться. 2=Легкое отклонение от нормы, способен делать все, но испытывает трудности из-за тремора. 3=Умеренное отклонение от нормы, практически не может одеваться самостоятельно, если не использует такие стратегии, как использование застежек-липучек, застегивание рубашки перед ее надеванием или отказ от обуви со шнурками. 4=Тяжелое отклонение от нормы, не может самостоятельно одеваться.

6) Наливание.

0=Нормально. 1=Незначительное отклонение от нормы, тремор присутствует, но не мешает наливанию. 2=Легкое отклонение от нормы, нужно быть очень осторожным, во избежание проливания, но изредка может пролиться. 3=Умеренное отклонение от нормы, приходится использовать обе руки или использовать другие способы во избежание проливания. 4=Тяжелое отклонение от нормы, не может налить.

7) Ношение подносов с едой, тарелок и подобных предметов.

0=Нормально. 1=Незначительное отклонение от нормы, тремор присутствует, но не мешает ношению подносов с едой, тарелок или подобных предметов. 2=Легкое отклонение от нормы, необходимо быть очень осторожным во избежание пролития продуктов на подносе с едой. 3=Умеренное отклонение от нормы, использует такие стратегии, как крепкое прижатие к телу для переноски. 4=Тяжелое отклонение от нормы, не может носить подносы с едой или подобные предметы.

8) Использование ключей.

0=Нормально. 1=Незначительное отклонение от нормы, присутствует тремор, но можно без труда вставить ключ одной рукой. 2=Легкое отклонение от нормы, обычно не попадает в цель, но все же регулярно вставляет ключ в замок одной рукой. 3=Умеренное отклонение от нормы, необходимо использовать две руки или другие методы, чтобы вставить ключ в замок. 4=Тяжелое отклонение от нормы, не может вставить ключ в замок.

9) Письмо.

0=Нормально. 1=Незначительное отклонение от нормы, присутствует тремор, но не мешает письму. 2=Легкое отклонение от нормы, трудности с письмом из-за тремора. 3=Умеренное отклонение от нормы, не может писать, не используя такие приемы, как удержание пишущей руки другой рукой, другое удержание ручки или использование большой ручки. 4=Тяжелые отклонения от нормы, не может писать.

10) Работа.

0=Нормально. 1=Незначительное отклонение от нормы, тремор присутствует, но не влияет на работоспособность на работе или дома. 2=Легкое отклонение от нормы, тремор мешает работе; способен делать все, но с ошибками. 3=Умеренное отклонение от нормы, невозможность продолжать работу без использования таких стратегий, как смена работы или использование специального оборудования. 4=Тяжелое отклонение от нормы, не может выполнять какую-либо работу или работу по дому.

11) Общая инвалидность с наиболее затронутой задачей (название задачи, например, использование компьютерной мыши, письмо и т. д.).

0=Нормально. 1=Незначительное отклонение от нормы, тремор присутствует, но не влияет на выполнение задачи. 2=Легкое отклонение от нормы: тремор мешает выполнению задачи, но он все еще способен его выполнять. 3=Умеренное отклонение от нормы, может выполнять задачу, но должен использовать стратегии. 4=Тяжелое отклонение от нормы, не может выполнить задачу.

12) Социальное воздействие.

0=Нет. 1=Известно о треморе, но он не влияет на образ жизни или профессиональную деятельность. 2=Чувствует себя неловко из-за дрожи в некоторых социальных ситуациях или на профессиональных встречах. 3=Избегает участия в некоторых социальных ситуациях или профессиональных встречах из-за тремора. 4=Избегает участия в большинстве социальных ситуаций или профессиональных встреч из-за тремора.

Как используется в данном документе, «Общий балл по подшкале оценки функционального статуса шкалы общей выраженности эссенциального тремора (TETRAS)» относится к шкале оценки эссенциального тремора, разработанной The Tremor Research Group (Elble, R.J., J. Neurol. Neuromedicine 1(4):34-38 (2016); Elble, R.J. et. al., Mov. Disord. 27(12); 1567-1569 (2012)). Подшкала оценки функционального статуса шкалы ADL шкалы TETRAS включает 9 показателей или характеристик, причем каждая метрика или характеристика оценивается от 0 до 4 баллов. Некоторые показатели или характеристики выполняются как на правой, так и на левой конечности и/или включают несколько подпунктов. Затем баллы по каждой из 9 характеристик суммируются, и общая сумма баллов не превышает 64. 9 показателей или характеристик включают в себя:

1) Тремор головы: голова полностью поворачивается влево и вправо, а затем в течение 10 секунд наблюдается в среднем положении. Пациента затем просят полностью посмотреть влево, а затем вправо, держа голову в среднем положении. Нос следует использовать в качестве ориентира для оценки наибольших отклонений амплитуды во время обследования. 0=нет тремора. 1=легкий тремор (< 0,5 см). 2=незначительный тремор (0,5-<2,5 см). 3=умеренный тремор (2,5-5 см). 4=сильный или обезображивающий тремор (> 5 см)

2) Тремор лица (включая челюсть): Улыбка, закрытые глаза, открытый рот, сомкнутые губы. Оценивается наибольшая амплитуда наиболее задействованных анатомических структур лица, независимо от того, возникает ли она во время покоя или активации. Повторяющееся моргание или трепетание глаз не следует рассматривать как часть тремора лица. 0=нет тремора. 1=легкий; едва ощутимый тремор. 2=незначительный: заметный тремор. 3=умеренный: явный тремор, присутствующий при большинстве произвольных сокращений лица. 4=тяжелая степень: сильный уродующий тремор.

3) Голосовое дрожание: сначала попросите субъекта издавать продолжительные звуки «ааах» и «иии» в течение 5 секунд каждый. Затем оцените речь во время обычного разговора, спросив пациентов: «Как вы проводите свой обычный день?» 0=нет тремора. 1=легкий: тремор при произнесении «ааах» и «иии» и отсутствие тремора во время речи. 2=легкая степень: тремор в словах «ааах» и «иии» и минимальный тремор в речи. 3=умеренная: явная дрожь в речи, которая полностью разборчива. 4=тяжелая: некоторые слова трудно понять.

4) Тремор верхних конечностей: тремор оценивается во время трех маневров: позы горизонтального вытягивания вперед, позы бокового «взмаха крыльев» и палец-нос-палец тестирования. Каждая верхняя конечность оценивается и оценивается индивидуально. Поза горизонтального вытягивания вперед удерживается в течение 5 секунд. Поза бокового взмаха крыльев удерживается в течение 20 секунд. Движение палец-нос-палец выполняется трижды. Оценку амплитуды следует производить с использованием максимально смещенной точки руки в точке наибольшего смещения вдоль любой отдельной плоскости. Например, амплитуда чистого супинационно--пронационного

тремора при вращении вокруг запястья будет оцениваться либо по большому, либо по пятому пальцу.

Задача
Постуральный тремор с вытягиванием вперед: испытуемые должны вынести руки вперед, слегка латерально к средней линии и параллельно земле, в течение 5 секунд. Запястье также должно быть прямым, а пальцы разведены так, чтобы не касаться друг друга. Каждая верхняя конечность оценивается и оценивается индивидуально.
Боковой постуральный тремор «взмаха крыльев»: Субъекты отводят руки параллельно земле и сгибают локти так, чтобы обе руки не вполне касались друг друга и находились на уровне носа. Пальцы разведены так, чтобы они не касались друг друга. Позу следует удерживать 20 секунд. Каждая верхняя конечность оценивается и оценивается индивидуально.
Кинетический тремор: Испытуемые вытягивают только свой указательный палец. Они затем прикасаются к заданному предмету или пальцу исследующего, расположенному на всей длине их досягаемости, который расположен на той же высоте (параллельно земле) и немного латеральнее средней линии. Испытуемые затем прикасаются к своему носу (или подбородку, если тремор сильный) и повторяют это три раза вперед и назад. Оценивается только положение по траектории наибольшей амплитуды тремора. Обычно это происходит либо у носа, либо в точке полного выпрямления конечностей. Каждая верхняя конечность оценивается и оценивается индивидуально.

Для всех трех оценок тремора рук: 0=тремор отсутствует. 1=тремор едва заметен. 1,5=тремор заметен, но имеет амплитуду менее 1 см. 2=тремор имеет амплитуду 1- < 3 см. 2,5=тремор имеет амплитуду 3-<5 см. 3=тремор имеет амплитуду 5-<10 см. 3,5=тремор имеет амплитуду 10-<20 см. 4=тремор имеет амплитуду > 20 см.

5) Тремор нижних конечностей: поднимите каждую нижнюю конечность горизонтально параллельно земле на 5 секунд. Затем выполните стандартный маневр пятка-голень каждой ногой три раза. Оценивается максимальный тремор при любом маневре и оценивается только конечность с наибольшим тремором. Тремор может присутствовать в любой части конечности, включая стопу. 0=нет тремора. 1=легкий: едва заметный. 2=незначительный, менее 1 см в любом месте. 3=умеренный тремор, менее 5 см в любом месте. 4=сильный тремор, более 5 см.

6) Спираль Архимеда: покажите, как нарисовать спираль Архимеда, которая занимает около ¼ страницы без разлиновки стандартной (письменной) бумаги. Линии спирали должны находиться на расстоянии около 1,3 см (0,5 дюйма) друг от друга. Затем попросите испытуемого скопировать спираль. Протестируйте и оцените каждую руку отдельно. Используйте шариковую ручку. Ручку следует держать так, чтобы ни одна часть конечности не касалась стола. Закрепите бумагу на столе в месте, подходящем для стилия

рисования пациента. Оцените тремор по спирали, а не по движению конечности. Каждая конечность оценивается и оценивается индивидуально. 0=нормально. 1=легкий: тремор едва заметен. 2=незначительный: заметный тремор. 3=умеренный: части фигуры не распознаются. 4=сильный: фигура не распознается.

7) Почерк: Попросите пациента написать стандартное предложение «Это образец моего лучшего почерка», используя только доминирующую руку. Пациенты должны писать курсивом (т. е. без печати). Они не могут удерживать или стабилизировать свою руку другой рукой. Используйте шариковую ручку. Закрепите бумагу на столе в месте, удобном для стиля письма пациента. Оценивайте тремор при письме, не при движении конечности. 0=нормально. 1=легкий: неопратно из-за едва заметного тремора. 2=незначительный: разборчиво, но с заметным тремором. 3=умеренный: некоторые слова неразборчивы. 4=сильный: совершенно неразборчиво.

8) Задание на приближение точки: исследователь ставит точку или X и инструктирует испытуемого держать кончик ручки «как можно ближе к точке (или центру X), не касаясь ее (в идеале примерно на 1 мм) в течение 10 секунд.» Каждая рука оценивается отдельно. 0=нет тремора. 1=тремор едва заметен. 1,5=тремор заметен, но менее 1 см. 2=тремор имеет амплитуду 1- < 3 см. 2,5=тремор имеет амплитуду 3-<5 см. 3=тремор имеет амплитуду 5- < 10 см. 3,5=тремор имеет амплитуду 10- < 20 см. 4=тремор имеет амплитуду > 20 см.

9) Тремор в положении стоя: Субъекты стоят, без посторонней помощи, если это возможно. Колени расположены на расстоянии 10-20 см друг от друга и согнуты на 10-20°. Руки опущены по бокам субъекта. Тремор оценивается в любой точке ног или туловища. 0=нет тремора. 1=едва ощутимый тремор. 2=явный, но легкий тремор, не вызывающий нестабильности. 3=умеренный тремор, ухудшает устойчивость позиции. 4=сильный тремор, невозможность стоять без посторонней помощи.

Как используется в данном документе, «общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы общей выраженности эссенциального тремора (TETRAS)» относится к «тремору верхних конечностей» в соответствии с показателем или характеристикой 4 по подшкале оценки функционального статуса шкалы TETRAS, изложенной выше. Каждое из трех заданий выполняется на каждой конечности, что дает в общей сложности 6 заданий, при этом каждое задание оценивается в 0, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 или 4, и каждый балл суммируется для получения общего балла не более 24.

Как используется в данном документе, «уменьшение амплитуды тремора» или «процентное изменение амплитуды тремора» рассчитывают на основе следующей формулы (Elble R.J., Tremor Other Hyperkinet. Mov. 8:600 (2018)):

$$\frac{T_f - T_i}{T_i} = 10^{\alpha(R_f - R_i)/N} - 1$$

где T_f представляет собой конечную амплитуду тремора;

T_i представляет собой начальную амплитуду тремора;

R_f представляет собой конечную оценку тремора

R_i представляет собой начальную оценку тремора

α составляет 0,05; и

$N=6$, и представляет собой общий балл по 6 пунктам в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS.

Термины «начальный» и «исходный уровень» используются взаимозаменяемо в данном документе.

Используемый в данном документе термин «минимальная концентрация» и « C_{trough} » используются взаимозаменяемо для обозначения концентрации, достигаемой лекарственным средством, например, **Соединением 1**, непосредственно перед введением следующей дозы.

Используемый в данном документе термин «наполнитель» относится к наполнителю, который придает объем фармацевтической композиции. Примеры наполнителей включают, помимо прочего, лактозу, сорбит, целлюлозу (например, микрокристаллическую целлюлозу), фосфат кальция, крахмал, сахар (например, маннит, сахароза или тому подобное) или любую их комбинацию.

Используемый в данном документе термин «дезинтегратор или разрыхлитель» относится к наполнителю, который гидратирует фармацевтическую композицию и способствует диспергированию таблетки. Примеры разрыхлителей включают, помимо прочего, кроскармеллозу натрия, полипласдон (т.е. сшитый поливинилпирролидон), гликолят крахмала натрия или любую их комбинацию.

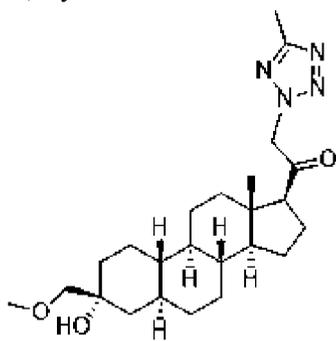
Используемый в данном документе термин «лубрикант или вещество для смазки» относится к наполнителю, который добавляют к фармацевтическим композициям, которые прессуют в таблетки. Лубрикант способствует уплотнению гранул в таблетки и выталкиванию таблетки фармацевтической композиции из фильерного пресса. Примеры лубрикантов включают стеарат магния, стеариновую кислоту (стеарин), гидрогенизированное масло, стеарилфумарат натрия или любую их комбинацию.

Используемый в данном документе термин «глидант или вещество, обеспечивающее скольжение» относится к наполнителю, который придает фармацевтическим композициям улучшенные свойства текучести. Примеры глидантов включают, помимо прочего, коллоидный диоксид кремния, пирогенный кремнезем, тальк или любую их комбинацию.

Используемый в данном документе термин «эквивалентная доза» означает биоэквивалентную дозу. Например, эквивалентная доза фармацевтически приемлемой соли **Соединения 1** для дозы 50 мг **Соединения 1** представляет собой количество фармацевтически приемлемой соли (по массе), необходимое для обеспечения биоэквивалентной дозы по сравнению с дозой 50 мг свободного основания **Соединения 1**.

II. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА

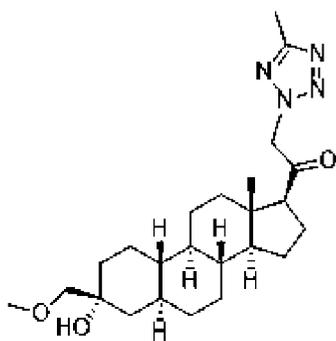
В данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту **Соединения 1**



SI-4 (Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте в данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту дозы от около 5 мг до около 80 мг количества **Соединения 1**



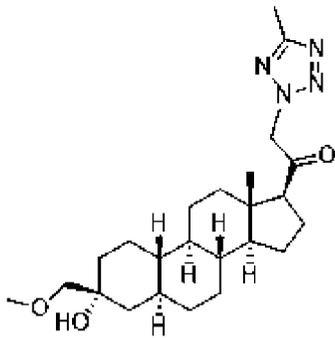
SI-4 (Соединение 1)

или эквивалентной дозы его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 35 мг до около 70 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день (например, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день). В некоторых случаях субъекту вводят дозу от около 35 мг до около 70 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день (например, один раз в день). Например, субъекту вводят дозу от около 27 мг до около 66 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день (например, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день). В других примерах субъекту вводят дозу от около 30 мг до около 60 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день (например, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день). И, в некоторых примерах субъекту вводят дозу от около 27 мг до около 66 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день (т.е. QD). Например, субъекту вводят дозу от около 27 мг до около 66 мг

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 55 мг до около 65 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день (например, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день). Например, субъекту вводят дозу от около 55 мг до около 65 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день (т.е. QD). В других примерах, субъекту вводят дозу от около 55 мг до около 65 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день, ночью (например, перед сном).

В одном аспекте в данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества **Соединения 1**



SI-4

(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 5% после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 5 мг до около 80 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 15% после начала лечения. Например, у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 30% (например, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40% или по меньшей мере на около 50%) после начала лечения. В других примерах у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 50% после начала лечения. В некоторых примерах у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 75% после начала лечения. И, в некоторых примерах, у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора от около 30% до около 99% (например, от около 30% до около 85%, от около 30% до около 80%, от около 30% до 75% и тому подобное).

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора примерно через 7 дней после начала лечения. Например, у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора примерно через 10 дней, примерно через 12 дней, примерно через 14 дней, примерно через 16 дней, примерно через 18 дней, примерно

через 20 дней, примерно через 25 дней, примерно через 30 дней или примерно через 40 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий не более чем 12, до начала лечения. В некоторых случаях субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12. В других случаях субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий от около 4 до не более чем 12. Например, субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере около 4 до начала лечения. В других примерах субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере, около 6 до начала лечения. В некоторых примерах субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере, около 8 до начала лечения. В некоторых примерах субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере, около 10 до начала лечения. В других примерах субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере, около 12 до начала лечения. И, в других примерах, субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере, около 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 до начала лечения.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS для доминирующей руки, составляющий по меньшей мере около 4 до начала лечения. В других случаях субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS для доминирующей руки, составляющий по меньшей мере около 5 до начала лечения. В других примерах субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS для доминирующей руки, составляющий по меньшей мере около 5,5 до начала лечения. И, в других примерах, субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS для доминирующей руки, составляющий по меньшей мере около 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 до начала лечения.

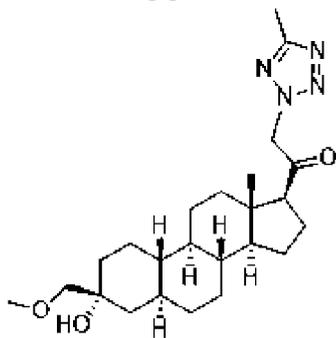
В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 5 мг до около 80 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых примерах доза составляет от около 5 мг до около 60 мг. В других случаях доза составляет от около 10 мг до около 60 мг. И, в некоторых случаях доза составляет около 60 мг, около 50 мг, около 45 мг, около 30 мг, около 25 мг, около 15 мг, около 10 мг, около 7,5 мг или около 5 мг.

В некоторых вариантах реализации субъекту перорально вводят дозу (например, любые дозы, описанные в данном документе) **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли в виде одной или более таблеток, капсул или любой их комбинации. Например, субъекту перорально вводят дозу **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли в виде одной или двух таблеток.

В некоторых вариантах реализации **Соединение 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли вводят по меньшей мере один раз в день. Например, **Соединение 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли вводят один или два раза в день.

В некоторых вариантах реализации **Соединение 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли вводят один раз в день. Например, **Соединение 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли вводят один раз в день вечером или утром. В некоторых случаях **Соединение 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли вводят один раз в день вечером. В других случаях дозу (например, любую дозу, описанную в данном документе) **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально один раз в день вечером в виде одной или двух таблеток.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества **Соединения 1**



SI-4

(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале оценки повседневной деятельности (ADL) шкалы TETRAS после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере на около 5% после начала лечения. Например, у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере на около 10% после начала лечения. В других примерах у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере на около 15% после начала лечения. В других примерах у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере на около 20% после начала лечения. В некоторых примерах у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS от около 30% до около 50% после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS примерно через 8 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS примерно через 10 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS примерно через 15 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS примерно через 20 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS примерно через 25 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS примерно через 30 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл по подшкале ADL шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере 12 до начала лечения.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл по подшкале ADL шкалы TETRAS, составляющий менее чем около 28 до начала лечения.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл по подшкале ADL шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере около 20 до начала лечения.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл по подшкале ADL шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере около 24 до начала лечения.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет исходный общий балл по подшкале ADL шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере около 28 до начала лечения.

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 5 мг до около 80 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день. Например, субъекту вводят дозу от около 10 мг до около 70 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день. В других примерах субъекту вводят дозу от около 50 мг до

около 70 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день. В некоторых примерах субъекту вводят дозу от около 10 мг до около 30 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день. И, в некоторых примерах субъекту вводят дозу от около 10 мг, около 15 мг, около 30 мг, около 45 мг, или около 60 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу около 60 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день. Например, субъекту вводят дозу около 60 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 30 мг до около 50 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу около 45 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 20 мг до около 40 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

В некоторых вариантах реализации субъекту вводят дозу от около 5 мг до около 20 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день. В других вариантах реализации субъекту вводят дозу около 5 мг, около 7,5 мг, около 10 мг или около 15 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

В некоторых вариантах реализации **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль в любой дозе, описанной в данном документе, вводят по меньшей мере один раз в день в течение по меньшей мере около 28 дней.

В некоторых вариантах реализации **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль в любой дозе, описанной в данном документе, вводят по меньшей мере один раз в день на постоянной основе.

В некоторых вариантах реализации **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день.

В некоторых вариантах реализации **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день в течение около 28 дней.

В некоторых вариантах реализации **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. Например, **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемая соль вводится в виде таблетки или капсулы.

В некоторых вариантах реализации у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет по меньшей мере около 175 нг/мл примерно через 8 дней после начала

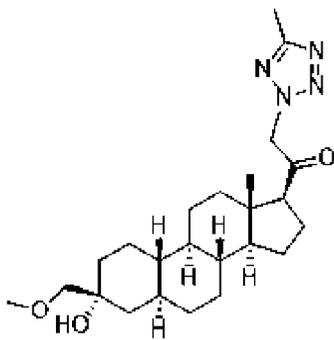
лечения. Например, у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет около 200 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения. В других примерах у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 200 нг/мл до около 250 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения.

В другом примере у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет по меньшей мере около 210 нг/мл (например, по меньшей мере около 250 нг/мл, по меньшей мере около 275 нг/мл, по меньшей мере около 300 нг/мл, по меньшей мере около 330 нг/мл или по меньшей мере около 400 нг/мл) примерно через 15 дней после начала лечения. Например, у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 475 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения. В другом примере у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 450 нг/мл (например, от около 210 нг/мл до около 350 нг/мл, от около 210 нг/мл до около 280 нг/мл, от около 320 нг/мл до около 420 нг/мл или от около 275 нг/мл до около 490 нг/мл) примерно через 15 дней после начала лечения.

В другом примере у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет по меньшей мере около 230 нг/мл примерно через 22 дня после начала лечения. Например, у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 230 нг/мл до около 390 нг/мл примерно через 22 дней после начала лечения.

В другом примере у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет больше чем около 250 нг/мл примерно через 29 дня после начала лечения. Например, у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 270 нг/мл до около 450 нг/мл примерно через 29 дней после начала лечения.

В другом аспекте данное изобретение предлагает способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту начальной дозы от около 5 мг до около 80 мг **Соединения 1**



SI-4

(Соединение 1)

или эквивалентной дозы его фармацевтически приемлемой соли, при этом начальную дозу вводят по меньшей мере один раз в день.

В некоторых вариантах реализации начальную дозу вводят с начала лечения в течение от около 1 до около 30 дней. Например, начальную дозу вводят с начала лечения в течение около 28 дней. В других вариантах реализации начальную дозу вводят с начала лечения в течение до около 7 дней, до около 14 дней, до около 21 дня, до около 28 дней. В

некоторых вариантах реализации начальную дозу вводят с начала лечения в течение до около 1 месяца, до около 2 месяцев, до около 3 месяцев, до около 4 месяцев, до около 5 месяцев, или до около 6 месяцев. И, в некоторых вариантах реализации начальную дозу вводят с начала лечения в течение по меньшей мере около 30 дней.

В некоторых вариантах реализации начальная доза составляет около 60 мг. В некоторых вариантах реализации начальная доза составляет от около 10 мг до около 70 мг. В других вариантах реализации начальная доза составляет от около 50 мг до около 70 мг. В дальнейших вариантах реализации начальная доза составляет от около 10 мг до около 30 мг. И, в некоторых вариантах реализации начальная доза составляет около 10 мг, около 15 мг, около 30 мг, около 45 мг или около 60 мг.

В некоторых вариантах реализации начальная доза составляет от около 30 мг до около 50 мг. В других вариантах реализации начальная доза составляет около 45 мг. И, в некоторых вариантах реализации начальная доза составляет около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг или около 50 мг.

В некоторых вариантах реализации начальная доза составляет от около 20 мг до около 40 мг.

В некоторых вариантах реализации начальная доза составляет от около 5 мг до около 20 мг. В других вариантах реализации начальная доза составляет около 5 мг, 7,5 мг, 10 мг или 15 мг.

Некоторые варианты реализации включают введение субъекту второй дозы, содержащей от около 25 мг до около 50 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли, причем вторую дозу вводят на следующий день после последнего введения первоначальной дозы. В некоторых примерах вторая доза составляет от около 30 мг до около 45 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли. В других примерах вторая доза составляет от около 25 мг до около 35 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли. И, в некоторых вариантах реализации вторая доза включает около 5 мг, около 7,5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг или около 50 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят по меньшей мере один раз в день. Например, вторую дозу вводят один раз в день.

В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят в течение около 60 дней или менее. В других вариантах реализации вторую дозу вводят в течение около 50 дней или менее, 45 дней или менее, 40 дней или менее, 35 дней или менее, 30 дней или менее, 25 дней или менее, 20 дней или менее, 15 дней или менее, 10 дней или меньше или 5 дней или меньше. И, в некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят в течение до около 7 дней, до около 14 дней, до около 21 дня, до около 28 дней, до около 1 месяца, до около 2 месяцев, до около 3 месяцев, до около 4 месяцев, до около 5 месяцев, или до около 6 месяцев.

Некоторые варианты реализации включают введение субъекту третьей дозы, содержащей от около 5 мг до около 24 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозы его фармацевтически приемлемой соли, причем третью дозу вводят на следующий день после последнего введения второй дозы. В некоторых примерах третья доза составляет от около 5 мг до около 20 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли. В других примерах третья доза составляет от около 7,5 мг до около 17,5 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации третья доза составляет от около 20 мг до около 40 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации третья доза составляет около 30 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли. И, в некоторых вариантах реализации вторая доза включает около 5 мг, около 7,5 мг, около 10 мг, около 12,5 мг, около 15 мг, около 17,5 мг, около 20 мг, около 22,5 мг, около 25 мг, около 27,5 мг или около 30 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли

В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят по меньшей мере один раз в день. Например, третью дозу вводят один раз в день.

В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят в течение около 60 дней или менее. В других вариантах реализации третью дозу вводят в течение около 50 дней или менее, 45 дней или менее, 40 дней или менее, 35 дней или менее, 30 дней или менее, 25 дней или менее, 20 дней или менее, 15 дней или менее, 10 дней или менее или 5 дней или менее. И, в некоторых вариантах реализации третью дозу вводят в течение до около 7 дней, до около 14 дней, до около 21 дня, до около 28 дней, до около 1 месяца, до около 2 месяцев, до около 3 месяцев, до около 4 месяцев, до около 5 месяцев или до около 6 месяцев.

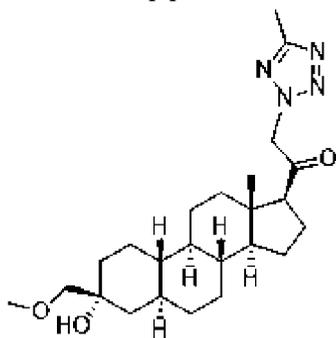
В некоторых вариантах реализации, если у субъекта возникает нежелательное явление, возникшее во время лечения (ТЕАЕ) после введения начальной дозы, то субъекту вводят вторую дозу (такую как любая вторая доза, описанная в данном документе) по меньшей мере один раз в день (например, один раз в день) на следующий день после последнего приема начальной дозы. В таких вариантах реализации вторая доза может вводиться в течение около 60 дней или менее. В других вариантах реализации вторую дозу вводят в течение около 50 дней или менее, 45 дней или менее, 40 дней или менее, 35 дней или менее, 30 дней или менее, 25 дней или менее, 20 дней или менее, 15 дней или менее, 10 дней или меньше или 5 дней или меньше. И, в некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят в течение до около 7 дней, до около 14 дней, до около 21 дня, до около 28 дней, до около 1 месяца, до около 2 месяцев, до около 3 месяцев, до около 4 месяцев, до около 5 месяцев, или до около 6 месяцев.

В некоторых вариантах реализации ТЕАЕ выбрано из сонливости, головокружения, утомляемости, нарушения равновесия, диплопии, дизартрии, нарушения походки, нарушения внимания, миоклонии, головной боли, диареи, парестезии, летаргии,

изменений психического состояния, нарушения речи, нарушений координации, астении, бессонницы, инфекции мочевыводящих путей, возбудимости, раздражительности, миалгии или любой их комбинации.

В некоторых вариантах реализациях, если ТЕАЕ остается неослабевающим после введения второй дозы, у субъекта возникает еще одно ТЕАЕ или и то, и другое, тогда субъекту вводят третью дозу (например, любую третью дозу, описанную в данном документе) по меньшей мере один раз в день (например, один раз в день) на следующий день после последнего введения второй дозы. В таких вариантах реализациях третья доза может вводиться в течение около 60 дней или менее. В других вариантах реализации третью дозу вводят в течение около 50 дней или менее, 45 дней или менее, 40 дней или менее, 35 дней или менее, 30 дней или менее, 25 дней или менее, 20 дней или менее, 15 дней или менее, 10 дней или менее или 5 дней или менее. И, в некоторых вариантах реализации третью дозу вводят в течение до около 7 дней, до около 14 дней, до около 21 дня, до около 28 дней, до около 1 месяца, до около 2 месяцев, до около 3 месяцев, до около 4 месяцев, до около 5 месяцев или до около 6 месяцев.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества **Соединения 1**



SI-4

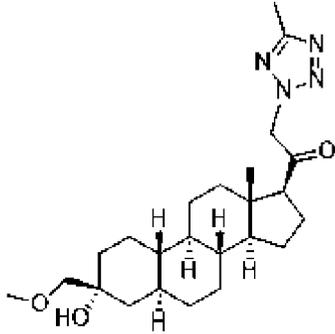
(Соединение 1),

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 100 нг/мл до около 450 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 150 нг/мл до около 400 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения. Например, у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 175 нг/мл до около 400 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения. В других примерах у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 175 нг/мл до около 250 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения. В других примерах у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 200 нг/мл до около 250 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения. В некоторых примерах концентрация в плазме, как описано в данном документе, представляет собой концентрацию в плазме C_{trough} .

В некоторых вариантах реализации **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. Например, **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемая соль вводится в виде таблетки или капсулы.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества **Соединения 1**



SI-4

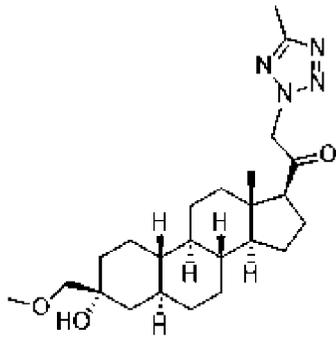
(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 475 нг/мл по меньшей мере примерно через 15 дней после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 450 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения. Например, у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 350 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения. Например, у субъекта концентрация соединения **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 280 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения. В других примерах у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 320 нг/мл до около 420 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения. И в некоторых примерах у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 275 нг/мл до около 490 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения. В некоторых примерах концентрация в плазме, как описано в данном документе, представляет собой концентрацию в плазме C_{trough} .

В некоторых вариантах реализации **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. Например, **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемая соль вводится в виде таблетки или капсулы.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества **Соединения 1**



SI-4

(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 230 нг/мл до около 390 нг/мл по меньшей мере примерно через 22 дня после начала лечения. В некоторых примерах концентрация в плазме, как описано в данном документе, представляет собой концентрацию в плазме C_{trough} .

В некоторых вариантах реализации **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. Например, **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемая соль вводится в виде таблетки или капсулы.

III. ПРИМЕРЫ

Для более полного понимания описанного в данном документе изобретения приводятся следующие примеры. Синтетические и биологические примеры, описанные в данной заявке, предлагаются для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, представленных в данном документе, и не должны быть истолкованы каким-либо образом как ограничивающие их объем. В некоторых таблицах и фигурах, представленных или упомянутых ниже, **Соединение 1** обозначается как «Соед 1».

Пример 1: Двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование фазы 2 по оценке эффективности, безопасности и переносимости Соединения 1 при лечении лиц с эссенциальным тремором.

Цель

Главная цель:

Оценить влияние **Соединения 1** по сравнению с плацебо на уменьшение тремора верхних конечностей у лиц с эссенциальным тремором (ЭТ) после 28 дней лечения.

Второстепенные цели:

Оценить влияние **Соединения 1** по сравнению с плацебо на общее уменьшение тремора верхних конечностей.

Оценить влияние **Соединения 1** по сравнению с плацебо на повседневную деятельность (ADL)

Оценить влияние **Соединения 1** по сравнению с плацебо на общий тремор.

Оценить безопасность и переносимость **Соединения 1**.

Другие цели:

Провести дальнейшую оценку безопасности и переносимости **Соединения 1**.

Оценить влияние **Соединения 1** на результаты, сообщаемые пациентами, связанные с ЭТ, сном, депрессией, тревогой, качеством жизни, смущением, восприятием состояния здоровья и наиболее неприятными симптомами.

Оценить влияние **Соединения 1** на результаты, сообщаемые клиницистами.

Определить концентрации в плазме и фармакокинетический (ФК) профиль **Соединения 1** после приема пероральных таблеток **Соединения 1** лицами с ЭТ.

Конечные точки исследования

Первичная:

Изменение от исходного уровня по сравнению с плацебо балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, по подшкале оценки функционального статуса шкалы общей выраженности эссенциального тремора (TETRAS), в день 29.

Вторичная:

Изменение от исходного уровня по сравнению с плацебо балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS во все моменты времени, кроме дня 29.

Изменение от исходного уровня по сравнению с плацебо показателей акселерометра Kinesia ONE

Изменения от исходного уровня по сравнению с плацебо в следующих показателя: показатель ADL по шкале TETRAS или общий показатель оценки функционального статуса шкалы TETRAS.

Безопасность:

Частота нежелательных явлений, возникших во время лечения (TEAE).

Безопасность и переносимость **Соединения 1** оценивают по изменению по сравнению с исходным уровнем показателей жизненно важных функций, электрокардиограмм (ЭКГ), клинических лабораторных параметров и шкалы оценки тяжести самоубийств Колумбии (C-SSRS).

Контрольный список go синдрому отмены (PWC-20).

Исследуемая популяция

Участники были в возрасте от 18 до 80 лет включительно, с диагнозом ЭТ в течение не менее 3 лет с баллами не менее 1,5 по каждому из шести пунктов, составляющих комбинированный общий тест TETRAS верхних конечностей (подшкала общей оценки функционального статуса шкалы, часть 4) с общим баллом для доминирующей верхней конечности (сумма 3 пунктов для правой или левой верхней конечности, в зависимости от того, какая из них является доминирующей) составляющим не менее 5,5 как при скрининге, так и перед введением дозы в День 1.

Группы лечения

Группы получали либо **Соединение 1** в виде перорально вводимых таблеток (каждая таблетка содержит 15 мг **Соединения 1**), либо соответствующее плацебо в соотношении 1:1. Таблетки были изготовлены в виде круглых таблеток с немедленным

высвобождением, от белого до почти белого цвета, покрытых пленочной оболочкой, содержащих 15 мг **Соединения 1**, наполнителя, разрыхлителя, смазывающего вещества и вещества, способствующего скольжению, при этом таблетки были изготовлены методом прямого прессования и покрыты белым Opadry® II в качестве пленочного покрытия.

Дизайн исследования

Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах для оценки эффективности, безопасности и переносимости **Соединения 1** у лиц с ЭТ.

Участники были рандомизированы для получения 60 мг **Соединения 1** или плацебо один раз в день утром в соотношении 1:1. Если участники сообщили о ТЕАЕ, которое, по мнению исследователя, связано с **Соединением 1** и непереносимо, исследователь может снизить дозу **Соединения 1** с 60 мг с шагом в 15 мг (т. е. с 60 мг до 45 мг, до 30 мг), по медицинским показаниям. Если непереносимые ТЕАЕ сохраняются при дозе 30 мг, прием **Соединения 1** прекращают навсегда.

Это исследование включало период скрининга в течение до 28 дней, 29-дневный период лечения, состоящий из 28 дней приема дозы, с визитом в конце лечения, предполагаемым в день 29 день при минимальной концентрации, и 14-дневный период наблюдения относительно окончательной дозы. Пациенты, участвовавшие в исследовании, не принимали другие лекарства от эссенциального тремора в течение 28-дневного периода лечения.

В ходе исследования периодически проводились оценки эффективности и безопасности, и образцы крови собирались для анализа **Соединения 1**, как указано в Графике мероприятий. Образцы крови были собраны, и показатели результата были получены в заранее определенное время в течение 28-дневного периода лечения.

За участниками контролировали безопасность в течение периода лечения и последующего наблюдения (до 45-го дня исследования [± 3 дня]), включая мониторинг НЯ/серьезных НЯ (СНЯ), рутинные клинические лабораторные оценки, физическое обследование, показатели жизненно важных функций, ЭКГ и т. д. .

Определение размера выборки

Если предположить, что двусторонний тест имеет уровень альфа 0,05, то размер выборки, составляющий примерно 25 оцениваемых участников на группу лечения, обеспечит 85%-ную мощность для обнаружения скорректированной на плацебо разницы в лечении в 3 балла в первичной конечной точке, изменение по сравнению с исходным уровнем балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS в день 29 при условии, что стандартное отклонение (СО), равно 3 баллам.

Если предположить, что уровень неопределенности составляет 15% и рандомизация 1:1, будет рандомизировано примерно 60 участников. Дополнительные участники могут быть зачислены, если процент отсева превышает 15%.

Наборы данных для анализа

Все участники: включены все участники, давшие письменное информированное согласие. Этот набор анализа использовался для распределения участников клинического исследования.

Полный набор данных для анализа: включал всех рандомизированных участников, которые получили любое количество **Соединения 1** и имели исходную и по крайней мере одну оценку эффективности после исходного уровня. Набор данных по эффективности использовался для анализа данных об эффективности. Для Полного набора данных для анализа N=67.

Набор безопасности: определяется как все участники, получившие хотя бы одну дозу **Соединения 1**. Набор данных по безопасности использовали для предоставления описательных сводных данных по безопасности.

Статистический анализ

Эффективность

Изменение общего балла HAM-D по сравнению с исходным уровнем анализировали с использованием модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM).

Модель включала изменение по сравнению с исходным уровнем на каждом визите в качестве зависимой переменной, лечение, исходный балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, временной момент оценки и временной момент лечения в качестве поясняющих переменных. Все поясняющие переменные рассматривались как фиксированный эффект. Основное сравнение проводилось (разница по наименьшему среднему квадрату [LSMEAN]) между **Соединением 1** и плацебо в 29-дневный момент времени.

Там, где это применимо, приводились точечные оценки на основе модели (т. е. LSMEAN, 95% доверительные интервалы и p-значения). Неструктурированная ковариационная структура использовалась для моделирования внутрисубъектных ошибок. Если возникала проблема сходимости с неструктурированной ковариационной моделью, использовалась ковариационная структура Теплица, сложной симметрии или авторегрессионной (1) (AR[1]), следуя этой последовательности до тех пор, пока не была достигнута сходимость. Если бы модель по-прежнему не сходилась со структурой AR(1), результаты не были бы сообщены. Если ковариационная структура не представляет собой неструктурированную ковариационную структуру (UN), сэндвич-оценщик для матрицы дисперсии-ковариации будет получен с использованием опции EMPIRICAL в операторе PROC MIXED в SAS.

Аналогичным образом, MMRM использовался для анализа следующих переменных: изменений по сравнению с исходным уровнем в комбинированном балле в частях 4, 6, 7 и 8 подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, и балле по ADL шкалы TETRAS. Для каждой модели сравнение представляло интерес между таблетками **Соединения 1** и соответствующим плацебо в 15-дневный момент времени.

Были представлены точечные оценки на основе модели (т. е. средние значения LS), 95% доверительные интервалы и значения p.

Процентное изменение амплитуды тремора рассчитывается по следующей формуле:

$$\frac{T_f - T_i}{T_i} = 10^{\alpha(R_f - R_i)/N} - 1$$

где T_f представляет собой конечную амплитуду тремора;

T_i представляет собой начальную амплитуду тремора;

R_f представляет собой конечную оценку тремора;

R_i представляет собой начальную оценку тремора

α составляет 0,05; и

$N=6$, и представляет собой общий балл по 6 пунктам в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы.

Анализ подгрупп для первичной конечной точки

Анализ MMRM на предмет изменения по сравнению с исходным уровнем в анализе общего балла HAM-D был повторен для следующих подгрупп:

Возрастная группа: <65, 65-80 лет.

Пол: Мужской, Женский

Раса: Белый, Черный или Афроамериканец, Другой

ИМТ ($\leq 18,5$, $18,5 < 25$, $25 < 30$, ≥ 30 кг/м²)

Возраст при диагнозе эссенциального тремора (< 40 лет, 40-60, >60 лет)

Возрастной участник считает, что начался эссенциальный тремор (< 40 лет, 40-60, >60 лет)

Годы с диагнозом эссенциального тремора (3-<6 лет, 6-10 лет, >10 лет)

Количество лет с тех пор, как участник считает, что начался эссенциальный тремор (3-<6 лет, 6-10 лет, >10 лет)

Алкоголь помогает при треморе: Да (средний уровень, сработало хорошо), нет (нет, немного), нет данных.

Исходный уровень балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS (<12, ≥ 12)

Наблюдаемые значения и изменения/процентные изменения от исходного уровня до утренней оценки в день 29 (день 29 - исходный уровень) (и всех других временных точек) в баллах в части 4 по подшкале TETRAS, суммировались по группе лечения и подгруппе.

Кроме того, среднее изменение на основе LS по сравнению с исходным уровнем (и 95% ДИ среднего) балла в части 4 подшкалы TETRAS в день 29 на основе результатов MMRM были нанесены на график по группе лечению и подгруппе.

Безопасность

Безопасность и переносимость **Соединения 1** оценивали по нежелательным явлениям, сопутствующему использованию лекарств, изменениям по сравнению с

исходным уровнем при физическом осмотре, показателям жизненно важных функций, клинических лабораторных оценках и ЭКГ в 12 отведениях. Суицидальные наклонности контролировались C-SSRS. Данные по безопасности были перечислены по субъектам и исследуемым препаратам и обобщены в описательном виде. Все сводные данные по безопасности были выполнены с использованием Набора данных по безопасности

Частота нежелательных явлений была обобщена по классам систем органов и предпочтительному термину для субъектов в Наборе данных по безопасности.

Результаты

Распределение участников исследования

Распределение участников исследования показано на Фигуре 1. Всего было проверено 154 уникальных участника, из которых 84 участника не прошли проверку, а один участник не был рандомизирован из-за проведения исследования. 69 участников были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения 60 мг **Соединения 1** (34 участника) или плацебо (35 участников), и каждый получил исследуемый препарат.

Демографические данные и исходные характеристики

Демографические данные и исходные характеристики участников, включенных в исследование, были хорошо сбалансированы между группами лечения, за исключением пола.

Таблица 1: Демографические данные и исходные характеристики.

Параметр	Плацебо N=35	Соединение 1 N=34	Всего N=69
Возраст (Лет)			
n	35	34	69
Среднее значение (СО)	64,7(13,18)	69,4(6,91)	67,0(10,75)
Медиана	68,0	69,0	68,0
Мин, Макс	24, 79	55, 80	24, 80
Пол, n (%)			
Мужской	15 (42,9)	22 (64,7)	37 (53,6)
Женский	20 (57,1)	12 (35,3)	32 (46,4)
Этническая принадлежность, n (%)			
Испанского или латино-американского происхождения	4 (11,4)	3 (8,8)	7 (10,1)
Не испанского и не латино-американского происхождения	29 (82,9)	31 (91,2)	60 (87,0)
Не сообщается	2 (5,7)	0	2 (2,9)
Расовая принадлежность, n (%)			
Американский индеец или	0	0	0

коренной житель Аляски			
Азиат	1 (2,9)	0	1 (1,4)
Чернокожий или афроамериканец	1 (2,9)	2 (5,9)	3 (4,3)
Коренной житель Гавайских островов или других островов Тихого океана	1 (2,9)	0	1 (1,4)
Белый	32 (91,4)	32 (94,1)	64 (92,8)
Рост (см)			
n	35	34	69
Среднее значение (СО)	171,28 (11,078)	172,72 (10,282)	171,99 (10,639)
Медиана	170,20	174,00	172,70
Мин, Макс	147,0, 198,1	152,0, 191,0	147,0, 198,1
Вес (кг)			
n	35	34	69
Среднее значение (СО)	83,50 (18,534)	92,68 (24,670)	88,02 (22,102)
Медиана	81,80	86,90	86,00
Мин, Макс	46,5, 116,0	57,0, 184,3	46,5, 184,3
ИМТ (кг/м ²)			
n	35	34	69
Среднее значение (СО)	28,268 (4,9852)	30,991 (7,4934)	29,610 (6,4465)
Медиана	27,717	29,096	28,508
Мин, Макс	21,52, 42,34	23,53, 63,03	21,52, 63,03
Доминирующая рука, n (%)			
Левая	4 (11,4)	5 (14,7)	9 (13,0)
Правая	31 (88,6)	29 (85,3)	60 (87,0)

Воздействие исследуемого препарата и соблюдение требований

Ссылаясь на Фигуру 1, в группе **Соединения 1** 8/34 (23,5%) участников завершили исследование при дозе 60 мг, 19/34 (55,9%) снизили дозу до 45 мг, 5/64 (14,7%) закончили исследование раньше при дозе 60 мг, а у 2/34 (5,9%) доза была снижена непосредственно до 30 мг с 60 мг. Из тех участников, у которых доза была снижена до 45 мг, 5 завершили исследование при дозе 45 мг, у 11 дозу дополнительно снизили до 30 мг, а 3 досрочно прекратили исследование при дозе 45 мг. Из 11 участников, у которых доза была снижена с 45 мг до 30 мг, 7 завершили исследование на дозе 30 мг, а 4 досрочно прекратили

исследование. Из тех 2 участников, у которых доза была снижена до 30 мг с 60 мг непосредственно, 1 завершил исследование при дозе 30 мг, а 1 досрочно прекратил исследование при дозе 30 мг.

В группе плацебо 32/35 завершили исследование в начальной дозе, 1/35 снизили дозу и завершили исследование, а 2/35 досрочно прекратили исследование.

Таблица 2: Причины досрочного прекращения лечения.

Причина	Плацебо (N=35)	Соед 1 (N=34)
Нежелательные явления	0	9 (26,5%)
Решение врача	0	1 (2,9%)
Субъект был потерян для последующего наблюдения	1 (2,9%)	0
Снятие по субъекту	1 (2,9%)	3 (8,8%)

Среднее воздействие составило 21,3 дня (диапазон 3-29 дней) для **Соединения 1** и 27,2 дня (диапазон 8-31 день) для плацебо.

Приверженность составила 94,3% с диапазоном (74,47-103,57%) для **Соединения 1** и 100,2% (2,73) с диапазоном (96,43-110,71%) для плацебо.

Амплитуда тремора (изменение по сравнению с исходным уровнем балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий в день 29):

Полный набор данных для анализа:

Среднее значение исходного уровня (CO):

Плацебо: 12,28 (1,698)

Соединение 1: 12,82 (1,727)

Изменение по сравнению с исходным уровнем в День 29:

LSсреднее(SE):

Плацебо: -1,24 (0,349)

Соединение 1: -2,31 (0,401)

Разница в лечении:

Соединение 1 против плацебо

-1,07 (-2,14, -0,00)

P-значение=0,0491

Таблица 3: Средняя разница изменения оценок лечения на основе модели (LS) по сравнению с исходным уровнем общего балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы (Полный набор данных для анализа).

Визит	Среднее LS на основе модели (SE)		Разница (95%)	P-
	Плацебо	Соед 1		

			ДИ)	значение
День 8	-0,86 (0,273)	-1,67 (0,287)	-0,81 (-1,60, - 0,01)	0,0468
День 15, перед введением дозы	-1,31 (0,312)	-1,78 (0,344)	-0,48 (-1,41, 0,46)	0,3124
День 15, 5 часов после введения дозы	-2,24 (0,400)	-2,64 (0,452)	-0,40 (-1,61, 0,81)	0,5148
День 15, 8 часов после введения дозы	-2,09 (0,389)	-2,36 (0,441)	-0,27 (-1,45, 0,91)	0,6452
День 22	-1,33 (0,318)	-2,10 (0,360)	-0,77 (-1,73, 0,20)	0,1171
День 29	-1,24 (0,349)	-2,31 (0,401)	-1,07 (-2,14, - 0,00)	0,0491
День 42	-1,85 (0,378)	-1,23 (0,407)	0,62 (-0,50, 1,73)	0,2724

Для полного набора данных для анализа среднее изменение на основе LS по сравнению с исходным уровнем общего балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, с течением времени по группе лечения показано на Фигуре 2. Лесной график изменения по сравнению с исходным уровнем общего балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS в день 29 показан на Фигуре 3.

Таблица 4. Сводная информация об изменениях по сравнению с исходным уровнем общего балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы и по группе тяжести шкалы TETRAS.

	Полный набор данных для анализа		Исходный уровень TETRAS Верхняя конечность, часть 4 <12		Исходный уровень TETRAS Верхняя конечность, часть 4 ≥12	
	Плацебо (N=34)	Соед 1 (N=33)	Плацебо (N=12)	Соед 1 (N=8)	Плацебо (N=22)	Соед 1 (N=25)
N в день 29	33	21	12	4	21	17
LSCсреднее (SE) CFB	-1,24 (0,349)	-2,31 (0,401)	-1,50 (0,667)	-1,06 (1,036)	-1,05 (0,412)	-2,75 (0,426)

LSреднее Разница (ДИ)		-1,07 (-2,14, - 0,00)		0,45 (-2,18, 3,07)		-1,70 (-2,90, - 0,50)
P-значение		0,0491		0,7209		0,0066
Среднее значение (СО) % CFB	-9,68 (15,659)	-18,05 (17,611)	-13,56 (21,901)	-7,76 (12,397)	-7,46 (10,692)	-20,47 (18,061)
% CFB в амплитуде тремора	-21,17	-35,80	-25,01	-18,40	-18,24	-41,00

Процентное снижение амплитуды тремора по сравнению с исходным уровнем: 21% для плацебо по сравнению с 36% для **Соединения 1** для полного набора данных для анализа.

Процентное снижение амплитуды тремора по сравнению с исходным уровнем: 18% для плацебо по сравнению с 41% для **Соединения 1** для субъектов с исходным общим баллом в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющим ≥ 12).

Таблица 5: Частотное распределение процентного изменения по сравнению с исходным уровнем амплитуды тремора

% CFB в категориях амплитуды тремора	Полный набор данных для анализа		Исходный уровень TETRAS Верхняя конечность, часть 4<12		Исходный уровень TETRAS Верхняя конечность, часть 4 ≥ 12	
	Плацебо (N=34)	Соед 1 (N=33)	Плацебо (N=12)	Соед 1 (N=8)	Плацебо (N=22)	Соед 1 (N=25)
n на День 29	33	21	12	4	21	17
> 75%	0	2 (9,5)	0	0	0	2 (11,8)
50-<75%	5 (15,2)	3 (14,3)	3 (25)	0	2 (9,5)	3 (17,6)
30-<50%	4 (12,1)	6 (28,6)	2 (16,7)	1 (25)	2 (9,5)	5 (29,4)
15-<30%	7 (21,2)	5 (23,8)	1 (8,3)	1 (25)	6 (28,6)	4 (23,5)
<15%	17 (51,5)	5 (23,8)	6 (50)	2 (50)	11 (52,4)	3 (17,6)

Подгруппа полного набора данных для анализа, исходный балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS ≥ 12 :

Таблица 6: Средняя разница изменения оценок лечения на основе модели (LS) по сравнению с исходным уровнем общего балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы (Исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий ≥ 12).

Визит	Среднее LS на основе модели (SE)		Разница (95% ДИ)	Р-значение
	Плацебо	Соед 1		
День 8	-0,66 (0,352)	-1,99 (0,340)	-1,33 (-2,32, -0,34)	0,0096
День 15, перед введением дозы	-0,78 (0,368)	-2,15 (0,371)	-1,37 (-2,43, -0,32)	0,0121
День 15, 5 часов после введения дозы	-1,52 (0,442)	-3,12 (0,449)	-1,60 (-2,88, -0,33)	0,0147
День 15, 8 часов после введения дозы	-1,46 (0,437)	-2,84 (0,445)	-1,38 (-2,65, -0,12)	0,0323
День 22	-1,08 (0,376)	-2,56 (0,383)	-1,48 (-2,56, -0,39)	0,0088
День 29	-1,05 (0,412)	-2,75 (0,426)	-1,70 (-2,90, -0,50)	0,0066
День 42	-1,80 (0,479)	-1,59 (0,475)	0,22 (-1,14, 1,58)	0,7486

Для пациентов с исходным общим баллом в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющим ≥ 12 , среднее изменение на основе LS по сравнению с исходным уровнем общего балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS с течением времени по группе лечения показано на Фигуре 4.

Набор для каждого протокола: Набор данных для каждого протокола исключает 9 пациентов, у которых были серьезные отклонения от протокола: 7 в **Соединении 1** и 2 в плацебо; 5 с положительным тестом на котинин (у 1 также была ЭТ менее 3 лет, и у 1 была приверженность к лечению $<75\%$), у 1 была ЭТ менее 3 лет, 1 с положительным тестом на ТГК, у 1 не было доминирующей руки TETRAS Часть 4 верхняя конечность балл 5,5, 1 человек принимал **Соединение 1** до оценки TETRAS в день 29).

Таблица 7: Средняя разница изменения оценок лечения на основе модели (LS) по сравнению с исходным уровнем общего балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы

(Исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS (Набор данных по протоколу).

Визит	Среднее LS на основе модели (SE)		Разница (95% ДИ)	Р-значение
	Плацебо	Соед 1		
День 8	-0,81 (0,280)	-1,78 (0,319)	-0,97 (-1,83, -0,11)	0,0270
День 15, перед введением дозы	-1,11 (0,302)	-1,94 (0,367)	-0,83 (-1,79, 0,13)	0,0876
День 15, 5 часов после введения дозы	-2,13 (0,401)	-2,83 (0,500)	-0,71 (-1,99, 0,58)	0,2771
День 15, 8 часов после введения дозы	-1,96 (0,399)	-2,66 (0,500)	-0,70 (-1,99, 0,59)	0,2793
День 22	-1,23 (0,329)	-2,38 (0,408)	-1,15 (-2,20, -0,09)	0,0332
День 29	-1,13 (0,354)	-2,50 (0,452)	-1,37 (-2,52, -0,21)	0,0214
День 42	-1,84 (0,404)	-1,48 (0,474)	0,36 (-0,89, 1,62)	0,5654

Для пациентов из набора данных по протоколу среднее изменение на основе LS по сравнению с исходным уровнем общего балла в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS с течением времени по группе лечения показано на Фигуре 5.

Общий балл ADL шкалы TETRAS (Изменение по сравнению с исходным уровнем общего балла ADL шкалы TETRAS в день 29):

Полный набор данных для анализа:

Среднее значение исходного уровня (CO):

Плацебо: 26,7 (6,84)

Соединение 1: 26,3 (8,50)

Изменение по сравнению с исходным уровнем в День 29:

LSреднее(SE):

Плацебо: -2,87 (0,780)

Соединение 1: -4,24 (0,940)

Разница в лечении

Соединение 1 против плацебо

-1,37 (-3,81, 1,08)

Р-значение=0,2682

Таблица 8: Сводка изменения по сравнению с исходным уровнем в общем балле ADL шкалы TETRAS и по группе тяжести ADL шкалы TETRAS

	Полный набор данных для анализа		Исходный уровень TETRAS ADL < 28		Исходный уровень TETRAS ADL ≥ 28	
	Плацебо (N=34)	Соед 1 (N=33)	Плацебо (N=18)	Соед 1 (N=15)	Плацебо (N=16)	Соед 1 (N=18)
N на День 29	33	21	18	10	15	11
LSCсреднее (SE) CFB	-2,87 (0,780)	-4,24 (0,940)	-1,67 (1,089)	-2,84 (1,437)	-4,21 (1,272)	-5,67 (1,402)
Среднее значение (CO) % CFB	-10,0 (20,67)	-17,4 (14,76)	-8,46 (26,090)	-16,52 (14,079)	-11,89 (11,954)	-18,10 (16,006)
LSсредняя разница (ДИ)		-1,37 (-3,81, 1,08)		-1,17 (-4,89,		-1,47 (-5,40, 2,47)
P-значение		0,2682		0,5244		0,4476

Что касается изменения по сравнению с исходным уровнем общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS в день 29 для Полного набора данных для анализа, **Соединение 1** численно превосходило плацебо, но не достигало статистической значимости.

Таблица 9. Средняя разница изменения оценок лечения на основе модели (LS) по сравнению с исходным уровнем общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS (Полный набор данных для анализа).

Визит	Среднее LS на основе модели (SE)		Разница (95% ДИ)	P-значение
	Плацебо	Соед 1		
День 8	-2,54 (0,805)	-5,34 (0,845)	-2,80 (-5,14, -0,47)	0,0193
День 15	-2,47 (0,859)	-5,43 (0,945)	-2,95 (-5,51, -0,40)	0,0243
День 22	-2,68 (0,802)	-5,24 (0,904)	-2,56 (-4,98, -0,14)	0,0385
День 29	-2,87 (0,780)	-4,24 (0,940)	-1,37 (-3,81, 1,08)	0,2682
День 42	-3,27 (0,837)	-2,14 (0,905)	1,13 (-1,34, 3,59)	0,3649

Для полного набора данных для анализа среднее изменение на основе LS по сравнению с исходным уровнем общего балла ADL шкалы TETRAS с течением времени

по группе лечения показано на Фигуре 6. Лесной график изменения по сравнению с исходным уровнем общего балла ADL шкалы TETRAS в день 29 показан на Фигуре 7.

Общий балл по подшкале оценки функционального статуса шкалы TETRAS (изменение общего балла по подшкале оценки функционального статуса шкалы TETRAS в день 29):

Полный набор данных для анализа:

Среднее значение исходного уровня (CO):

Плацебо: 27,09 (5,157)

Соединение 1: 27,68 (4,618)

Изменение по сравнению с исходным уровнем в День 29

LSреднее(SE):

Плацебо: -2,90 (0,817)

Соединение 1: -3,22 (0,922)

Разница в лечении

Соединение 1 против плацебо

-0,32 (-2,78, 2,14)

P-значение=0,7960

Таблица 10: Средняя разница изменения оценок лечения на основе модели (LS) по сравнению с исходным уровнем общего балла по подшкале оценки функционального статуса шкалы TETRAS (Полный набор данных для анализа).

Визит	Среднее LS на основе модели (SE)		Разница (95% ДИ)	P-значение
	Плацебо	Соед 1		
День 8	-2,30 (0,743)	-3,55 (0,780)	-1,26 (-3,41, 0,90)	0,2478
День 15, перед введением дозы	-2,55 (0,805)	-3,46 (0,878)	-0,91 (-3,29, 1,47)	0,4486
День 15, 5 часов после введения дозы	-4,38 (0,892)	-5,90 (1,015)	-1,52 (-4,22, 1,19)	0,2662
День 15, 8 часов после введения дозы	-4,61 (0,855)	-4,61 (0,954)	0,01 (-2,56, 2,57)	0,9965
День 22	-2,92 (0,811)	-3,16 (0,914)	-0,24 (-2,68, 2,20)	0,8437
День 29	-2,90 (0,817)	-3,22 (0,922)	-0,32 (-2,78, 2,14)	0,7960
День 42	-3,87 (0,761)	-1,59 (0,820)	2,28 (0,05, 4,52)	0,0456

Для полного набора данных для анализа среднее изменение на основе LS по сравнению с исходным уровнем общего балла по подшкале оценки функционального

статуса шкалы TETRAS с течением времени по группе лечения показано на Фигуре 8. Лесной график изменения по сравнению с исходным уровнем общего балла по подшкале оценки функционального статуса шкалы TETRAS в день 29 показан на Фигуре 9.

Оценка в частях 4, 6, 7 и 8 подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS (изменение балла в частях 4, 6, 7 и 8 подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS в день 29):

Полный набор данных для анализа:

Среднее значение исходного уровня (CO):

Плацебо: 22,82 (3,520)

Соединение 1: 24,05 (3,928)

Изменение по сравнению с исходным уровнем в День 29:

LSсреднее(SE):

Плацебо: -2,22 (0,615)

Соединение 1: -2,81 (0,699)

Разница в лечении

Соединение 1 против плацебо

-0,59 (-2,45, 1,28)

P-значение=0.5331

Таблица 11: Средняя разница изменения оценок лечения на основе модели (LS) по сравнению с исходным уровнем общего балла в частях 4/6/7/8 по подшкале оценки функционального статуса шкалы TETRAS (полный набор данных для анализа).

Визит	Среднее LS на основе модели (SE)		Разница (95% ДИ)	P-значение
	Плацебо	Соед 1		
День 8	-1,62 (0,550)	-2,84 (0,579)	-1,22 (-2,82, 0,38)	0,1337
День 15, перед введением дозы	-2,08 (0,611)	-2,63 (0,671)	-0,55 (-2,37, 1,28)	0,5511
День 15, 5 часов после введения дозы	-3,56 (0,740)	-4,59 (0,840)	-1,03 (-3,28, 1,21)	0,3608
День 15, 8 часов после введения дозы	-3,53 (0,674)	-3,75 (0,755)	-0,23 (-2,26, 1,80)	0,8237
День 22	-2,16 (0,612)	-2,93 (0,691)	-0,77 (-2,62, 1,08)	0,4105
День 29	-2,22 (0,615)	-2,81 (0,699)	-0,59 (-2,45, 1,28)	0,5331
День 42	-3,14 (0,623)	-1,17 (0,673)	1,96 (0,12, 3,80)	0,0368

Для полного набора данных для анализа среднее изменение на основе LS по сравнению с исходным уровнем общего балла в частях 4/6/7/8 подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS с течением времени по группе лечения показано на Фигуре 10. Лесной график изменения по сравнению с исходным уровнем общего балла в частях 4/6/7/8 подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, в день 29 показан на Фигуре 11.

Безопасность

Нежелательные явления

33/34 (97,1%) сообщили о нежелательных явлениях, возникших во время лечения (TEAE) в группе **Соединения 1**, по сравнению с 20/35 (57,1%) в группе плацебо.

В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая смерти.

11/34 (32,4%) участников сообщили о тяжелых TEAE в группе **Соединения 1**, а 2/35 (5,7%) сообщили о тяжелых TEAE в группе плацебо.

Было 4 участника, у которых возникли серьезные нежелательные явления (СНЯ):

Один участник сообщил об изменениях психического состояния (в группе **Соединения 1**, тяжелые, произошли на День 5, разрешились на День 7, что привело к прекращению лечения и прекращению исследования на 60 мг).

Один участник сообщил об изменениях психического состояния (в группе **Соединения 1**, тяжелые, произошли на День 12, разрешились на День 17, что привело к прекращению лечения и прекращению исследования на 60 мг).

Один участник (группа **Соединения 1**) сообщил о 3 SAEs: обезвоживание (легкое, возникло на День 6, разрешилось на День 8, несвязанное, прерван прием препарата); головная боль (умеренная, возникла на День 6, прошла на День 7, не связана, прерван прием препарата); и транзиторная ишемическая атака (легкая степень, возникла на День 6, разрешилась на День 8, не связана, прерван прием препарата). Этому участнику доза была снижена до 45 мг на День 11, затем снижена до 30 мг на День 25, и он завершил лечение.

Один участник сообщил о стенокардии и одышке (в группе плацебо, возникла в день 8, не связано).

21/34 (61,8%) сообщили о TEAE, приведших к снижению лечебной дозы в группе **Соединения 1**; 1/35 сообщил о TEAE, приведших к снижению дозы лечения в группе плацебо.

9/34 (26,5%) сообщили о TEAE, приведших к прекращению лечения в группе **Соединения 1**, и 0 сообщили о TEAE, приведших к прекращению лечения в группе плацебо. Из этих 9 участников 4 прекратили прием 60 мг с дня 5 по день 22, 1 прекратил прием 45 мг в день 14 и 4 прекратили прием 30 мг с дня 5 по день 15.

4/34 (11,8%) сообщили о TEAE, приведших к прекращению исследования в группе **соединения 1**, и 0 сообщений в группе плацебо.

В целом, пациенты были рандомизированы 1:1 для получения **Соединения 1** (60 мг) или соответствующего плацебо один раз в день утром. В исследовании оценивалось лечение **Соединением 1** в верхней части диапазона доз, и суточная доза могла быть

постепенно уменьшена до 45 мг или 30 мг, если 60 мг плохо переносились Постепенное уменьшение дозы произошло у 62% пациентов, получавших **Соединение 1**, а прекращение приема было отмечено у 38% пациентов, получавших **Соединение 1**. Наиболее распространенными ТЕАЕ, возникавшими у $\geq 10\%$ пациентов в группе лечения **Соединением 1** и с частотой по меньшей мере, в два раза превышающей таковую у пациентов в группе плацебо, были: сонливость 68%; головокружение 38%; нарушение равновесия 15%; диплопия 12%; дизартрия 12%; и нарушение походки 12%.

Таблица 12. Наиболее часто сообщаемые ТЕАЕ наблюдались как минимум у 5% участников в любой группе лечения (набор данных по безопасности)

ТЕАЕ	Плацебо (N=35)	Соед 1 (N=34)
Сонливость	2 (5,7%)	23 (67,6%)
Головокружение	4 (11,4%)	13 (38,2%)
Усталость	4 (11,4%)	5 (14,7%)
Нарушение равновесия	0	5 (14,7%)
Диплопия	0	4 (11,8%)
Дизартрия	0	4 (11,8%)
Нарушение походки	0	4 (11,8%)
Нарушение внимания	3 (8,6%)	3 (8,8%)
Миоклонус	0	3 (8,8%)
Головная боль	6 (17,1%)	2 (5,9%)
Диарея	3 (8,6%)	2 (5,9%)
Парестезия	2 (5,7%)	2 (5,9%)
Летаргия	0	2 (5,9%)
Изменения психического состояния	0	2 (5,9%)
Нарушение речи	0	2 (5,9%)
Координация ненормальная	3 (8,6%)	1 (2,9%)
Астения	2 (5,7%)	1 (2,9%)
Бессонница	2 (5,7%)	1 (2,9%)
Инфекция мочевыводящих путей	2 (5,7%)	1 (2,9%)
Раздражительность	2 (5,7%)	0
Миалгия	2 (5,7%)	0

О следующих ТЕАЕ сообщали как минимум 2 участника, получавшие **Соединение 1**, но не сообщали участники, получавшие плацебо: нарушение равновесия (5 участников),

диплопия (4 участника), дизартрия (4 участника), нарушение походки (4 участника), миоклония (3 участника), вялость (2 участника), изменения психического состояния (2 участника), нарушение речи (2 участника).

Фармакокинетическая (PK) концентрация:

Медианные средние концентрации **Соединения 1** в плазме с течением времени среди лиц, завершивших лечение, показаны в Таблице 13 ниже. Концентрацию в плазме измеряли перед введением дозы (C_{trough}) в День 8 и День 29. Медианные средние концентрации в плазме рассчитывали для всех лиц, завершивших лечение, независимо от группы конечной дозы (например, 30 мг, 45 мг или 60 мг).

Таблица 13: Концентрация Соединения 1 в плазме с течением времени, независимо от конечной дозы среди лиц, завершивших лечение.

	Концентрация Соединения 1 в плазме (нг/мл)	
	День 8 (N=28)	День 29 (N=23)
Медиана	203	294

ЭКВИВАЛЕНТЫ И ОБЛАСТЬ ДЕЙСТВИЯ

В формуле изобретения формы единственного числа, могут означать одно или более чем одно, если не указано обратное или не следует иное из контекста. Заявления или описания, которые содержат знак «или» между одним или несколькими членами группы, считаются удовлетворенными, если один, более, чем один, или все члены группы присутствуют, заняты или иным образом имеют отношение к данному продукту или процессу, если не указано противоположное или иным образом очевидное из контекста. Изобретение включает варианты реализации, в которых ровно один член группы присутствует, используется или иным образом имеет отношение к данному продукту или процессу. Изобретение включает варианты реализации, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом относятся к данному продукту или процессу.

Кроме того, изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки в которых одно или несколько ограничений, элементов, пунктов и описательных терминов из одного или нескольких перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт формулы изобретения. Например, любое утверждение, которое зависит от другого утверждения, можно изменить, включив в него одно или несколько ограничений, обнаруженных в любом другом утверждении, которое зависит от того же базового утверждения. Там где элементы представлены в виде списков, *например*, в формате группы Маркуша, также раскрывается каждая подгруппа элементов, и любой элемент(ы) может быть удален из группы. Следует понимать, что в целом, когда изобретение или аспекты изобретения упоминается/упоминаются как содержащие конкретные элементы и/или функции, определенные варианты осуществления изобретения или аспекты

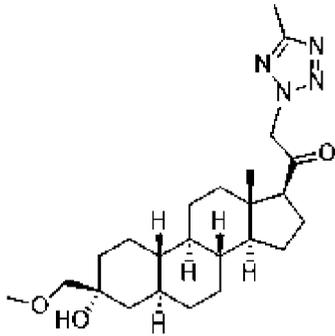
изобретения состоят или состоят по существу из, таких элементов и/или функций. С целью упрощения эти варианты реализации были конкретно изложены *в общих чертах* в данном документе. Также отмечается, что термины «включающий» и «содержащий» задуманы как открытые и допускают включение дополнительных элементов или этапов. Там, где указаны диапазоны, включены конечные точки. Более того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, значения, выраженные в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах реализации изобретения, с точностью до десятой единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно не следует иное.

Данная заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Если существует конфликт между какой-либо из включенных ссылок и данной спецификацией, спецификация имеет преимущественную силу. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления данного изобретения, подпадающий под уровень техники, может быть явно исключен из любой одной или нескольких формул. Поскольку такие варианты реализации считаются известными специалистам в данной области техники, они могут быть исключены, даже если исключение не указано явно в данном документе. Любой конкретный вариант реализации изобретения может быть исключен из любой формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связана она или нет с существованием предшествующего уровня техники.

Специалисты в данной области техники поймут или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов реализации, описанных в данном документе. Объем данных вариантов реализации, описанных в данном документе, не предназначен для ограничения приведенным выше описанием, а скорее представляет собой такой как изложен в прилагаемой формуле изобретения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что различные изменения и модификации этого описания могут быть сделаны без отступления от сущности или объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту дозы от около 5 мг до около 80 мг **Соединения 1**



SI-4

(Соединение 1)

или эквивалентной дозы его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что дозу от около 50 мг до около 70 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту по меньшей мере один раз в день.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что дозу от около 10 мг до около 30 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту по меньшей мере один раз в день.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что дозу от около 20 мг до около 40 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту по меньшей мере один раз в день.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что дозу около 10 мг, около 15 мг, около 30 мг, около 45 мг или около 60 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту по меньшей мере один раз в день.

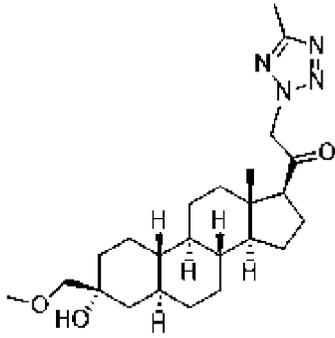
6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что дозу около 60 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту по меньшей мере один раз в день.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что дозу около 45 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту по меньшей мере один раз в день.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что дозу около 30 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту по меньшей мере один раз в день.

9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что дозу около 15 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту по меньшей мере один раз в день.

10. Способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества **Соединения 1**



SI-4

(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли,
при этом у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 5% после начала лечения.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 15% после начала лечения.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 30% после начала лечения.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 50% после начала лечения.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора по меньшей мере на около 75% после начала лечения.

15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора примерно через 8 дней после начала лечения.

16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается уменьшение амплитуды тремора примерно через 28 дней после начала лечения.

17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы общей выраженности эссенциального тремора (TETRAS), составляющий по меньшей мере около 10 или более до начала лечения.

18. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере около 4 до начала лечения.

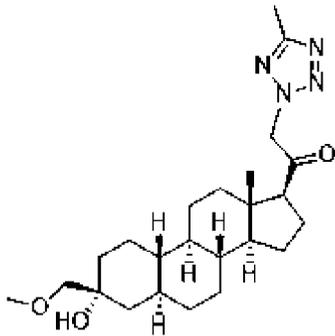
19. Способ по любому из пп. 1-16 или 18, отличающийся тем, что субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере около 6 до начала лечения.

20. Способ по любому из пп. 1-16, 18 или 19, отличающийся тем, что субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере около 8 до начала лечения.

21. Способ по любому из пп. 1-16 или 18-20, отличающийся тем, что субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере около 10 до начала лечения.

22. Способ по любому из пп. 1-16 или 18-21, отличающийся тем, что субъект имеет исходный общий балл в части 4, оценивающей тремор верхних конечностей, подшкалы оценки функционального статуса шкалы TETRAS, составляющий по меньшей мере около 12 до начала лечения.

23. Способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества **Соединения 1**



SI-4

(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале оценки повседневной деятельности (ADL) шкалы TETRAS после начала лечения.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере на около 5% после начала лечения.

25. Способ по пп. 23 или 24, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере на около 10% после начала лечения.

26. Способ по любому из пп. 23-25, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере на около 15% после начала лечения.

27. Способ по любому из пп. 23-26, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере на около 20% после начала лечения.

28. Способ по любому из пп. 23-27, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS примерно через 8 дней после начала лечения.

29. Способ по любому из пп. 23-28, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается снижение общего балла по подшкале ADL шкалы TETRAS примерно через 28 дней после начала лечения.

30. Способ по любому из пп. 23-29, отличающийся тем, что субъект имеет исходный общий балл по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере 12 до начала лечения.

31. Способ по любому из пп. 23-29, отличающийся тем, что субъект имеет исходный общий балл по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере около 20 до начала лечения.

32. Способ по любому из пп. 23-29 или 31, отличающийся тем, что субъект имеет исходный общий балл по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере около 24 до начала лечения.

33. Способ по любому из пп. 23-29, 31 или 32, отличающийся тем, что субъект имеет исходный общий балл по подшкале ADL шкалы TETRAS по меньшей мере около 28 до начала лечения.

34. Способ по любому из пп. 23-33, отличающийся тем, что субъекту вводят дозу от около 5 мг до около 80 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

35. Способ по п. 36, отличающийся тем, что субъекту вводят дозу от около 10 мг до около 70 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

36. Способ по п. 36, отличающийся тем, что субъекту вводят дозу от около 50 мг до около 70 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что субъекту вводят дозу от около 10 мг до около 30 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

38. Способ по п. 36, отличающийся тем, что субъекту вводят дозу около 10 мг, около 15 мг, около 30 мг, около 45 мг или около 60 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что субъекту вводят дозу около 60 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

40. Способ по п. 36, отличающийся тем, что субъекту вводят дозу от около 30 мг до около 50 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что субъекту вводят дозу около 45 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

42. Способ по п. 36, отличающийся тем, что субъекту вводят дозу от около 20 мг до около 40 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день.

43. Способ по любому из пп. 1-42, отличающийся тем, что **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день.

44. Способ по любому из пп. 1-42, отличающийся тем, что **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят по меньшей мере один раз в день в течение по меньшей мере около 28 дней.

45. Способ по любому из пп. 1-44, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет по меньшей мере около 175 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения.

46. Способ по любому из пп. 1-45, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 200 нг/мл до около 250 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения.

47. Способ по любому из пп. 1-46, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет по меньшей мере около 210 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения.

48. Способ по любому из пп. 1-47, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 450 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения.

49. Способ по любому из пп. 1-48, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет по меньшей мере около 230 нг/мл примерно через 22 дня после начала лечения.

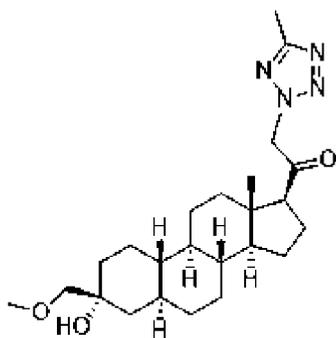
50. Способ по любому из пп. 1-49, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 230 нг/мл до около 390 нг/мл примерно через 22 дня после начала лечения.

51. Способ по любому из пп. 1-50, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет больше чем около 250 нг/мл примерно через 29 дней после начала лечения.

52. Способ по любому из пп. 1-51, отличающийся тем, что **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

53. Способ по любому из пп. 1-52, отличающийся тем, что **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде таблетки или капсулы.

54. Способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту начальной дозы от около 50 мг до около 80 мг **Соединения 1**



SI-4

(Соединение 1)

или эквивалентной дозы его фармацевтически приемлемой соли, при этом начальную дозу вводят по меньшей мере один раз в день.

55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что начальную дозу вводят с начала лечения в течение от около 1 до около 30 дней.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что начальную дозу вводят с начала лечения в течение около 28 дней.

57. Способ по любому из пп. 54-56, отличающийся тем, что начальная доза составляет от около 55 мг до около 70 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли.

58. Способ по любому из пп. 54-57, включающий введение субъекту второй дозы, содержащей от около 25 мг до около 50 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли, при этом вторую дозу вводят на следующий день после последнего введения начальной дозы.

59. Способ по п. 58, отличающийся тем, что вторая доза содержит от около 30 мг до около 45 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли.

60. Способ по п. 58 или п. 59, отличающийся тем, что вторая доза содержит от около 25 мг до около 35 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли.

61. Способ по любому из пп. 58-60, отличающийся тем, что вторую дозу вводят в течение около 60 дней или менее.

62. Способ по любому из пп. 58-61, включающий введение субъекту третьей дозы, содержащей от около 5 мг до около 24 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли, причем третью дозу вводят на следующий день после последнего введения второй дозы.

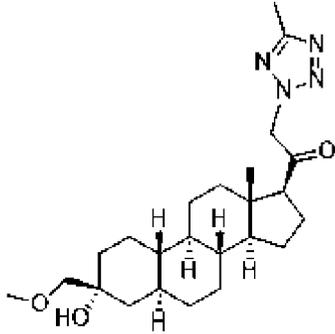
63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что третья доза содержит от около 5 мг до около 20 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли.

64. Способ по п. 62 или п. 63, отличающийся тем, что третья доза содержит от около 7,5 мг до около 17,5 мг **Соединения 1** или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли.

65. Способ по любому из пп. 54-64, отличающийся тем, что **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально

66. Способ по любому из пп. 54-65, отличающийся тем, что **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде таблетки или капсулы

67. Способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества **Соединения 1**



SI-4

(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 100 нг/мл до около 450 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения.

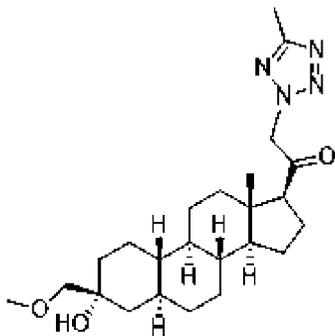
68. Способ по п. 67, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 150 нг/мл до около 400 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 175 нг/мл до около 400 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения

70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 175 нг/мл до около 250 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения.

71. Способ по п. 69, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 200 нг/мл до около 250 нг/мл примерно через 8 дней после начала лечения.

72. Способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества **Соединения 1**



SI-4

(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 475 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения.

73. Способ по п. 72, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 450 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения.

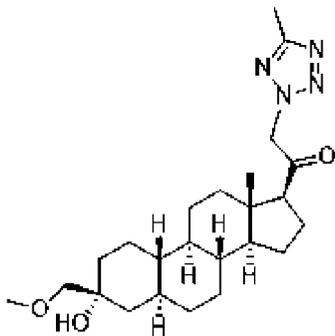
74. Способ по п. 72, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 350 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения.

75. Способ по п. 72, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 210 нг/мл до около 280 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения.

76. Способ по п. 72, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 320 нг/мл до около 420 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения.

77. Способ по п. 72, отличающийся тем, что у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 275 нг/мл до около 490 нг/мл примерно через 15 дней после начала лечения.

78. Способ лечения эссенциального тремора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества **Соединения 1**



SI-4

(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли, причем у субъекта концентрация **Соединения 1** в плазме составляет от около 230 нг/мл до около 390 нг/мл примерно через 22 дня после начала лечения.

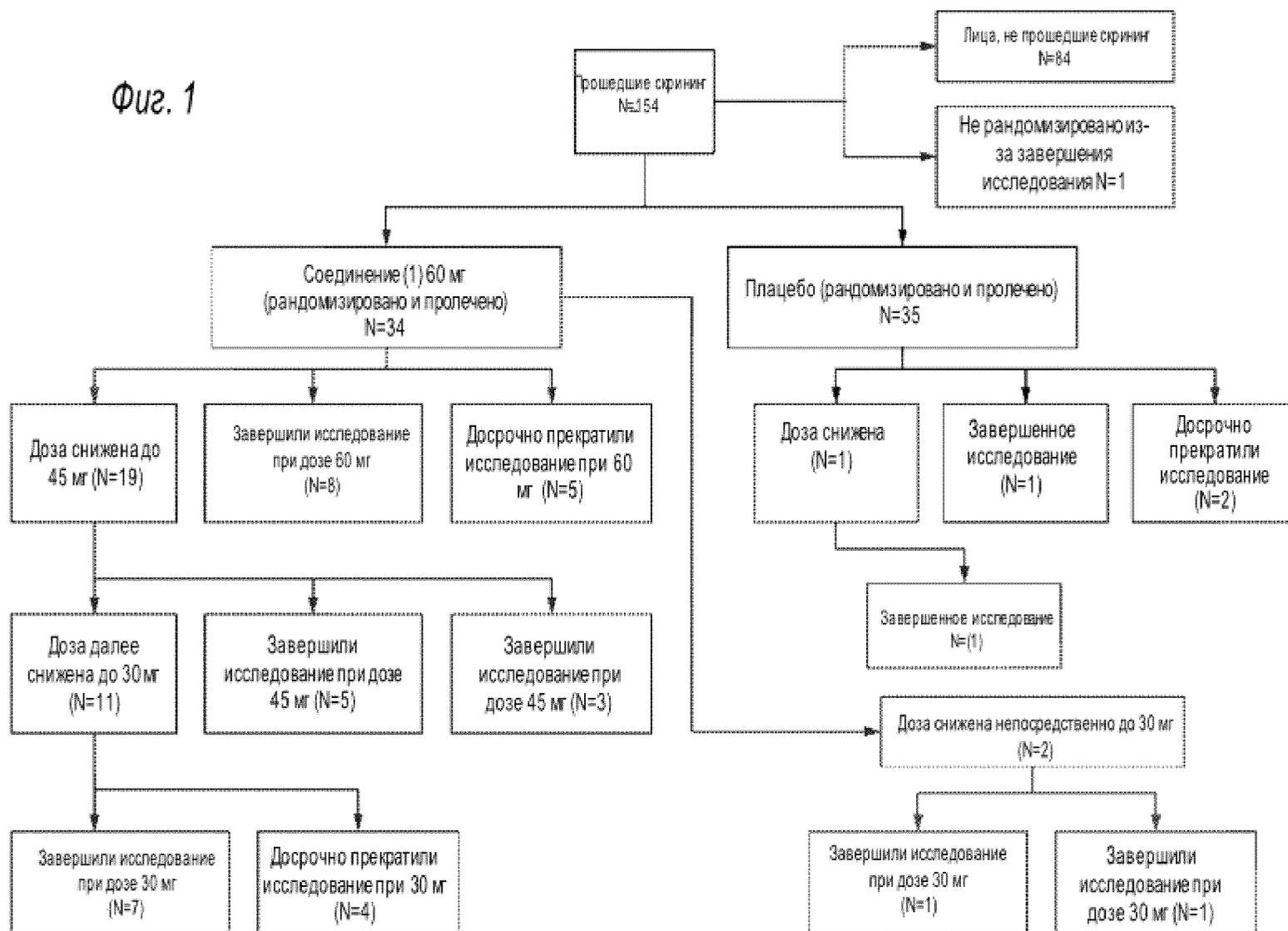
79. Способ по любому из пп. 66-78, отличающийся тем, что **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

80. Способ по любому из пп. 66-79, отличающийся тем, что **Соединение 1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде таблетки или капсулы.

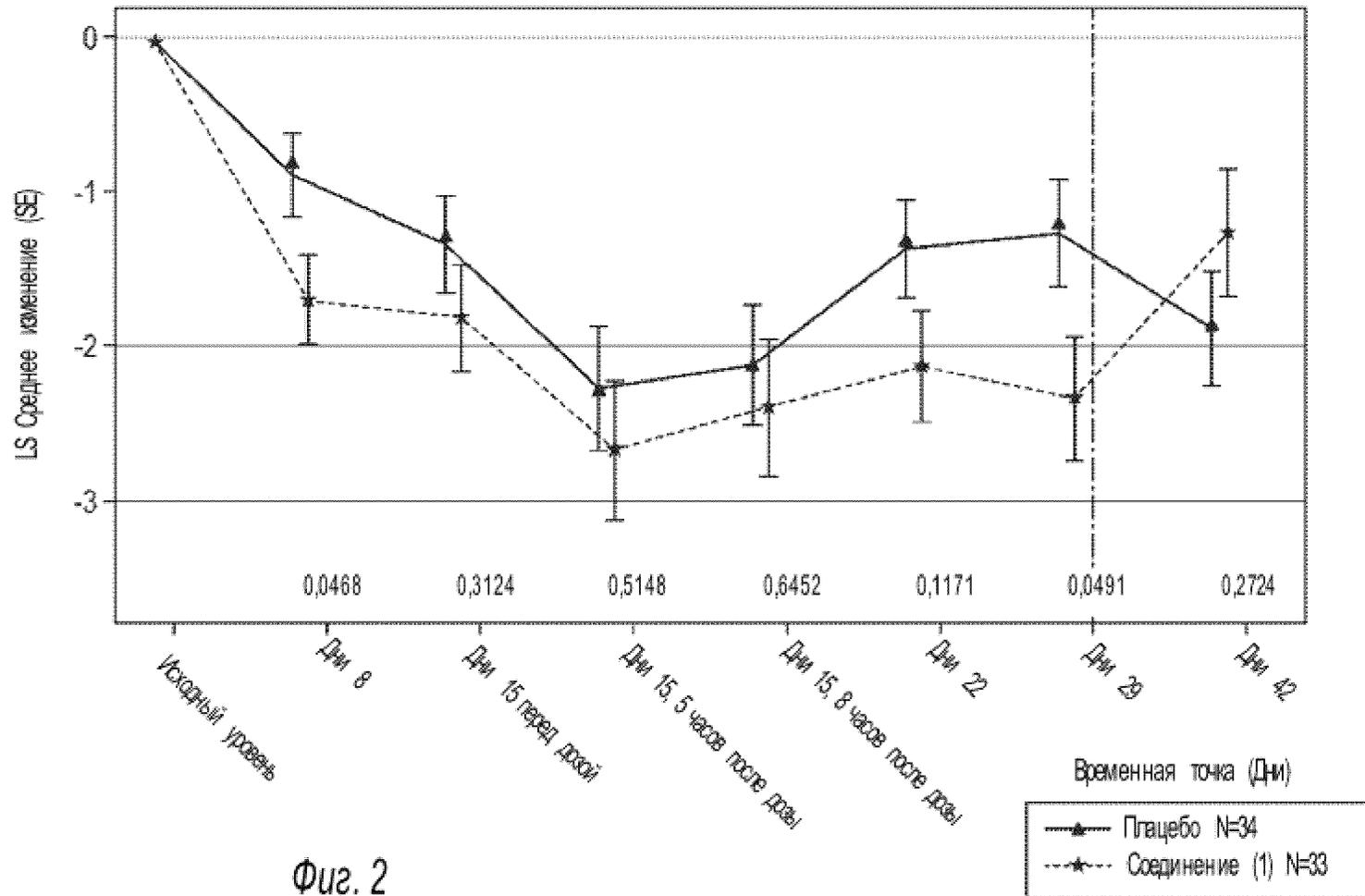
81. Способ по любому из пп. 66-80, отличающийся тем, что концентрация в плазме представляет собой C_{trough} .

По доверенности

Фиг. 1

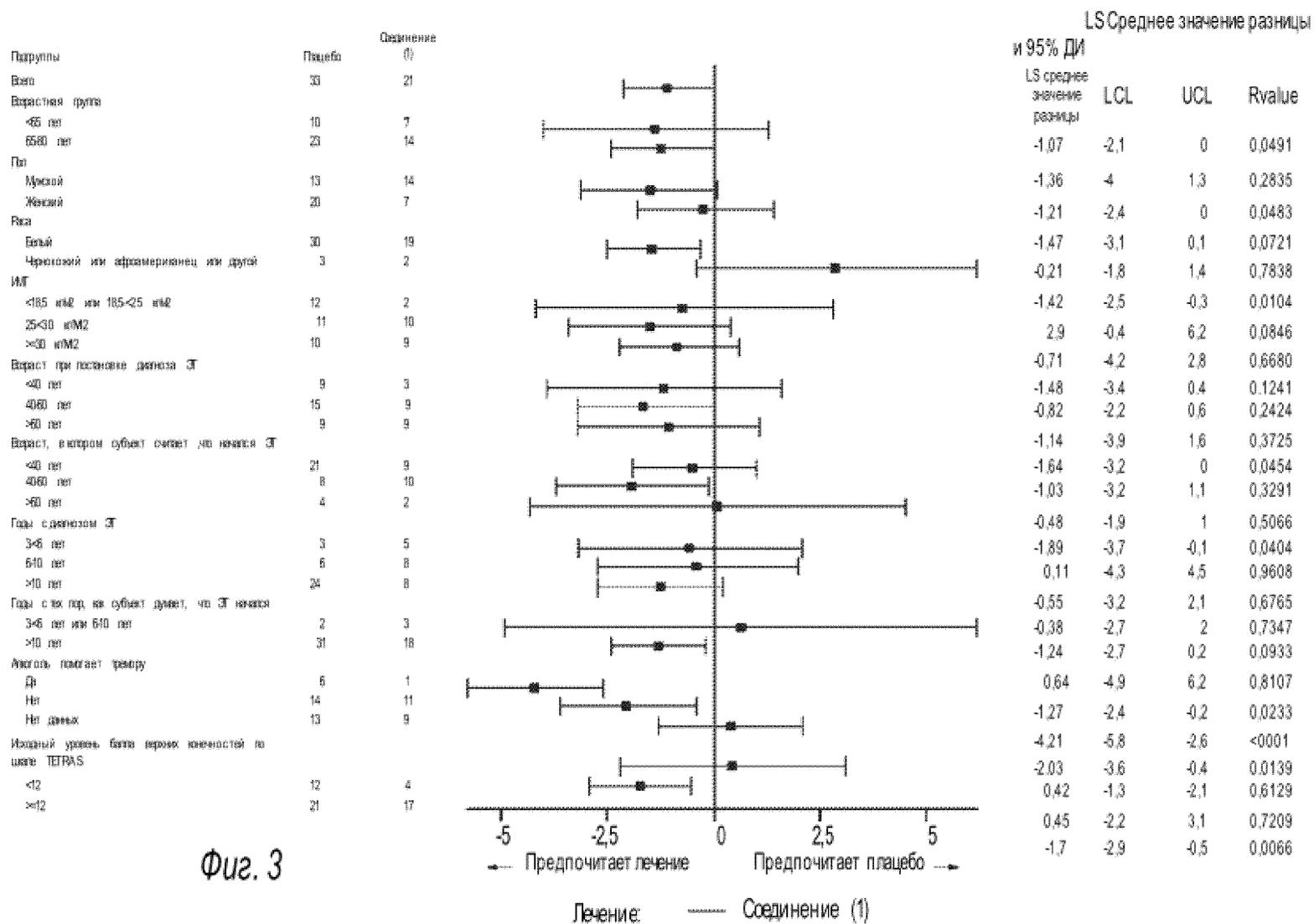


LS СРЕДНЕЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ В ПОДШКАЛЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ TETRAS
 ЧАСТЬ 4. ОБЩЕГО БАЛЛА ТРЕМОРА ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ТЕЧЕНИЕМ ВРЕМЕНИ ПО ГРУППЕ ЛЕЧЕНИЯ
 (Полный набор анализа)



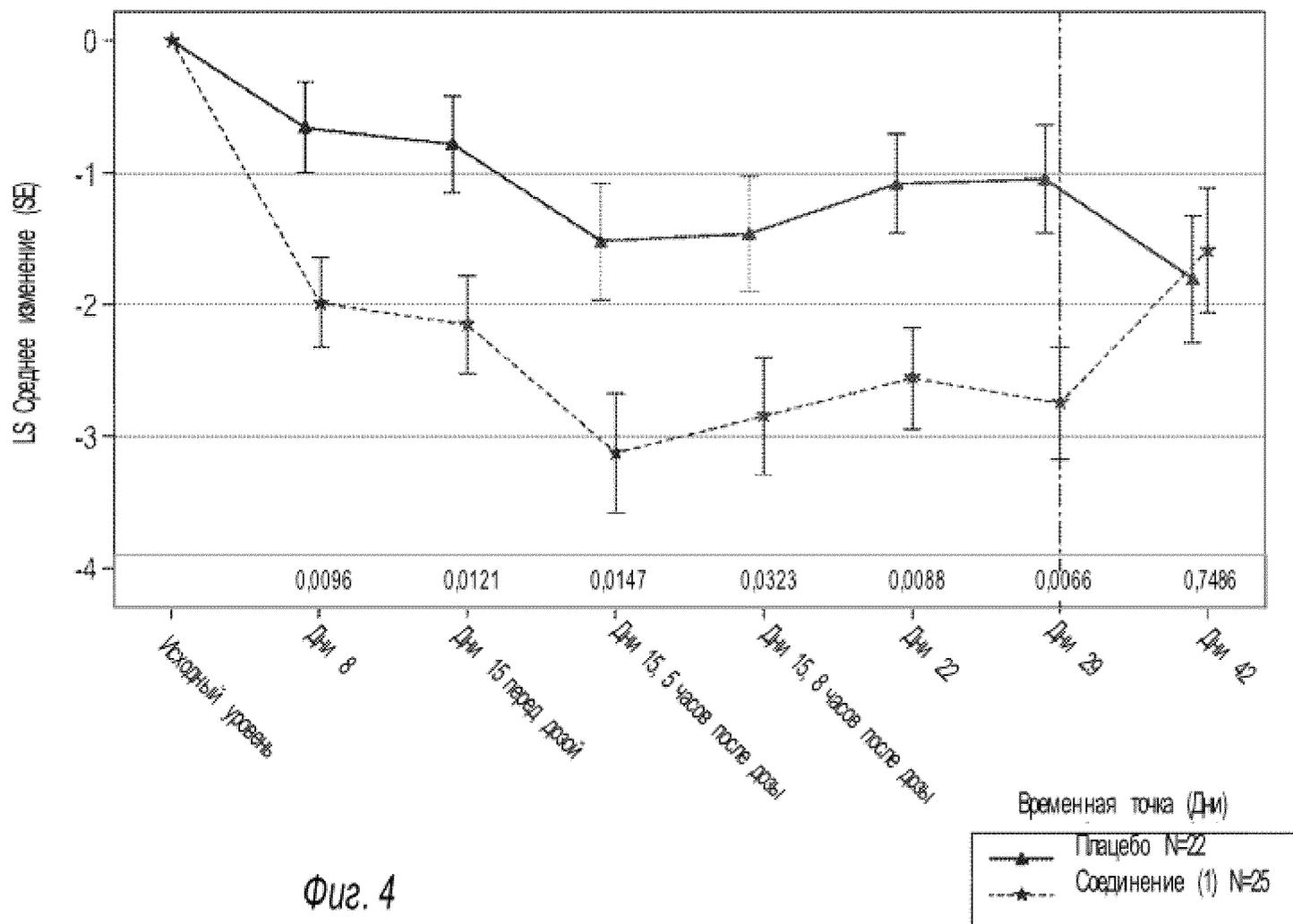
Фиг. 2

ЛЕСНОЙ ГРАФИК ИЗМЕНЕНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ ПОДШКАЛЫ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ TETRAS
 ЧАСТЬ 4 ОБЩЕГО БАЛЛА ТРЕМОРА ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ДЕНЬ 29 (ПОЛНЫЙ НАБОР АНАЛИЗА)



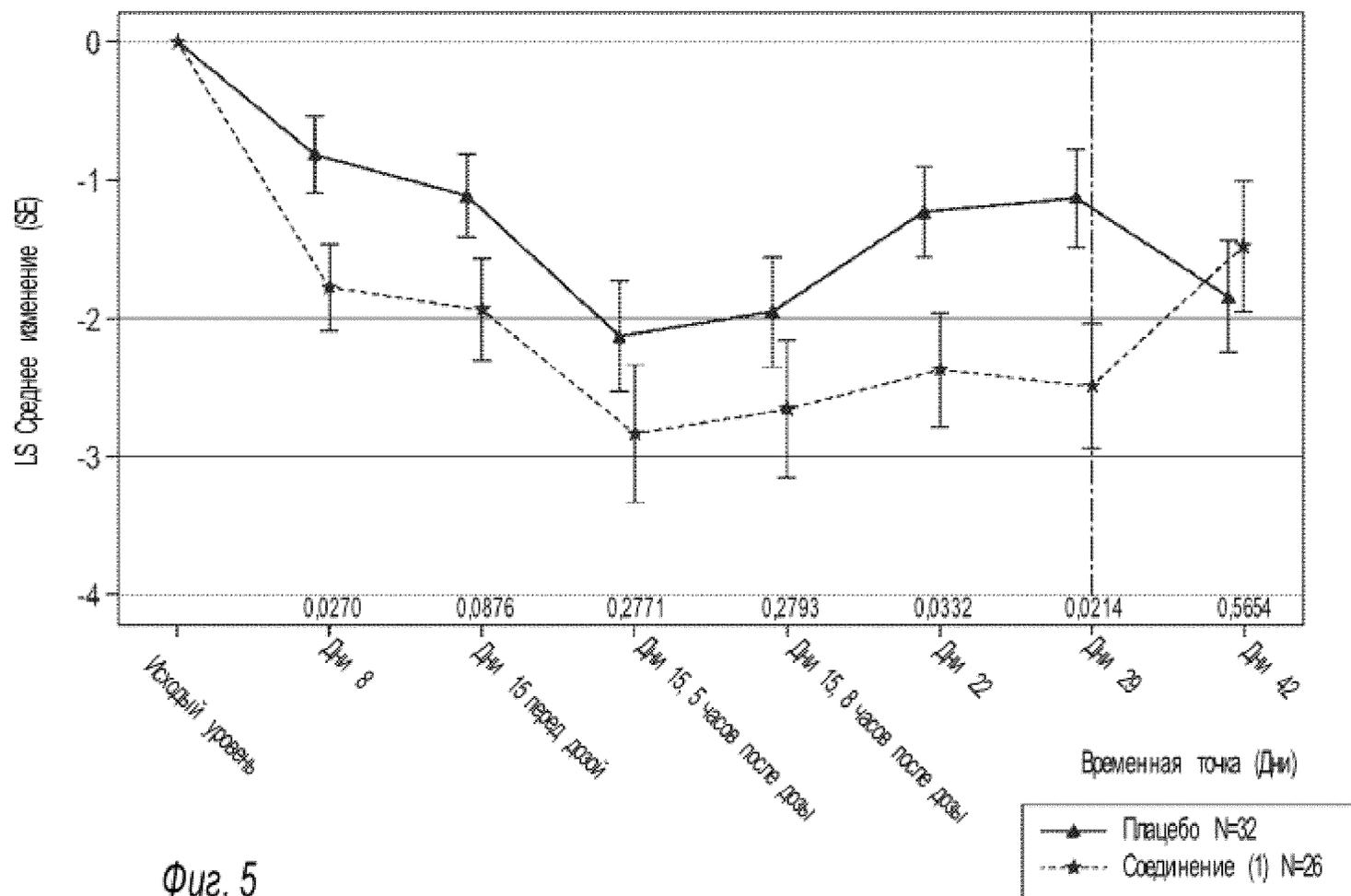
Фиг. 3

LS СРЕДНЕЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ ОБЩЕГО БАЛЛА ТРЕМОРА ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПО ПОДШКАЛЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ TETRAS ЧАСТЬ 4 С ТЕЧЕНИЕМ ВРЕМЕНИ ПО ГРУППЕ ЛЕЧЕНИЯ (ИСХОДНЫЙ УРОВЕНЬ БАЛЛА ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПО ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ TETRAS ЧАСТЬ 4 \geq 12)



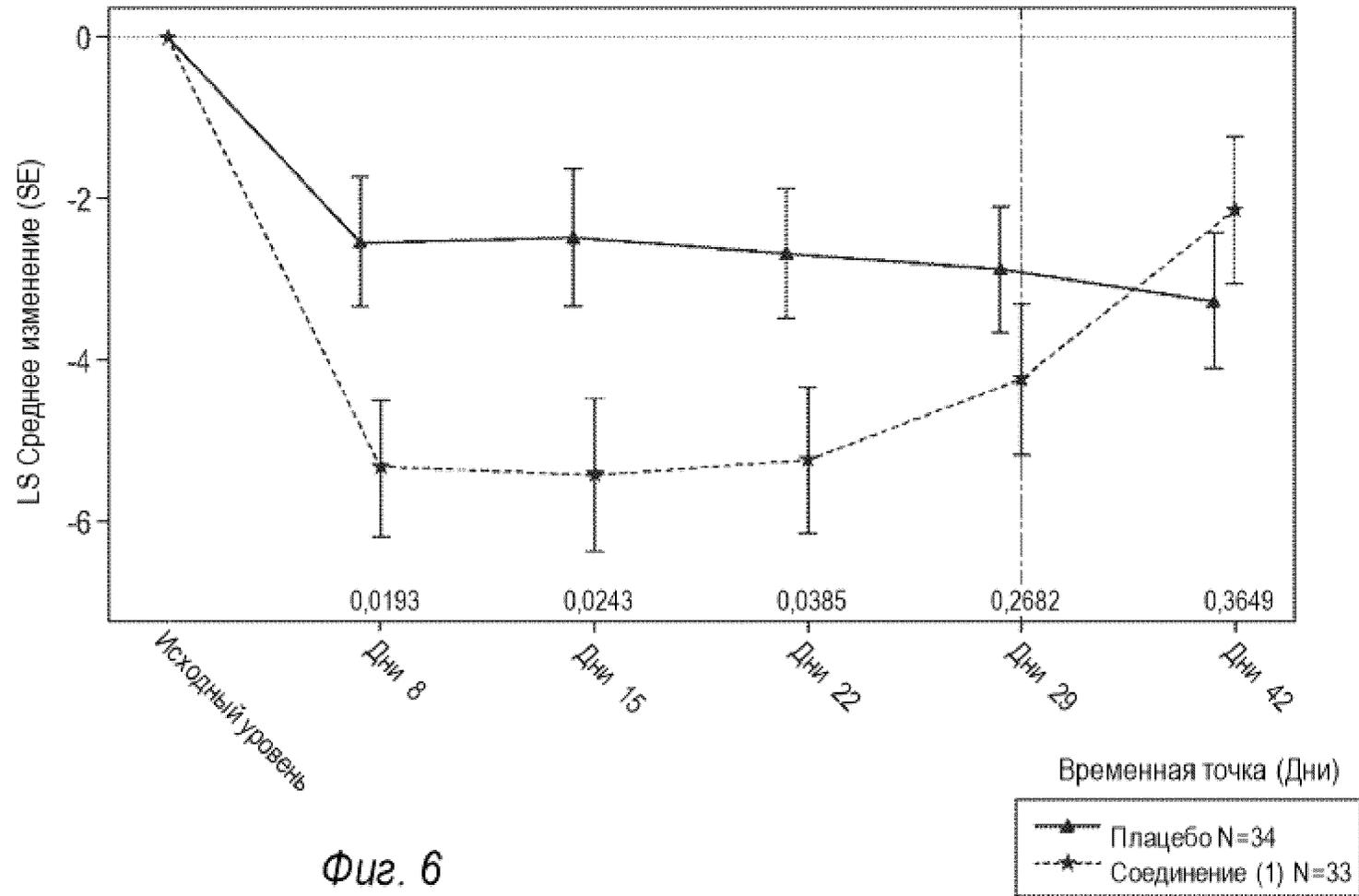
Фиг. 4

LS СРЕДНЕЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ В ПОДШКАЛЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ TETRAS
 ЧАСТЬ 4. ОБЩЕГО БАЛЛА ТРЕМОРА ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ТЕЧЕНИЕМ ВРЕМЕНИ ПО ГРУППЕ ЛЕЧЕНИЯ
 (НАБОР ДЛЯ КАЖДОГО ПРОТОКОЛА)



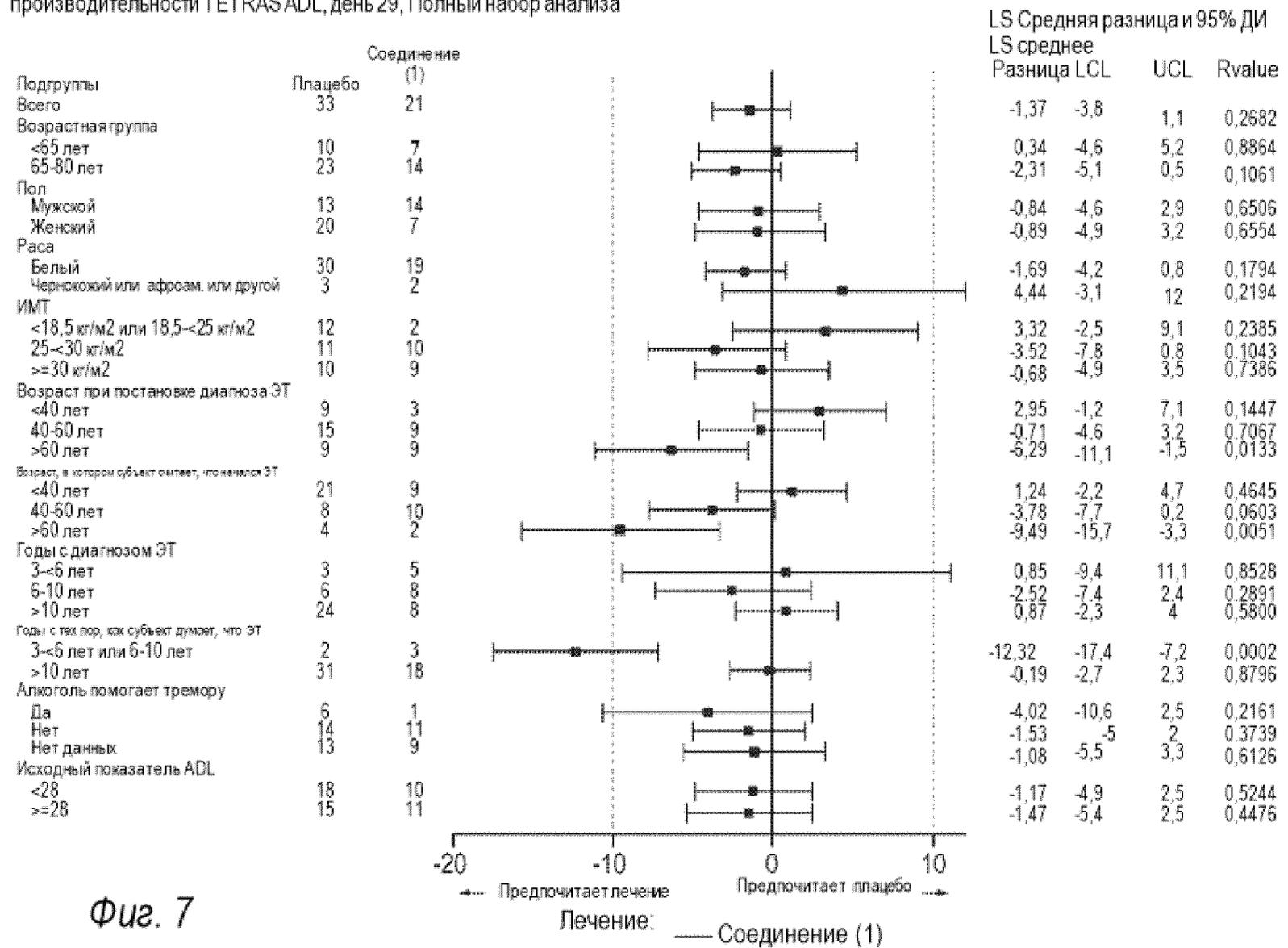
Фиг. 5

LS СРЕДНЕЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ TETRAS ADL ОБЩЕГО БАЛЛА С ТЕЧЕНИЕМ ВРЕМЕНИ ПО ГРУППЕ ЛЕЧЕНИЯ
(Полный набор анализа)



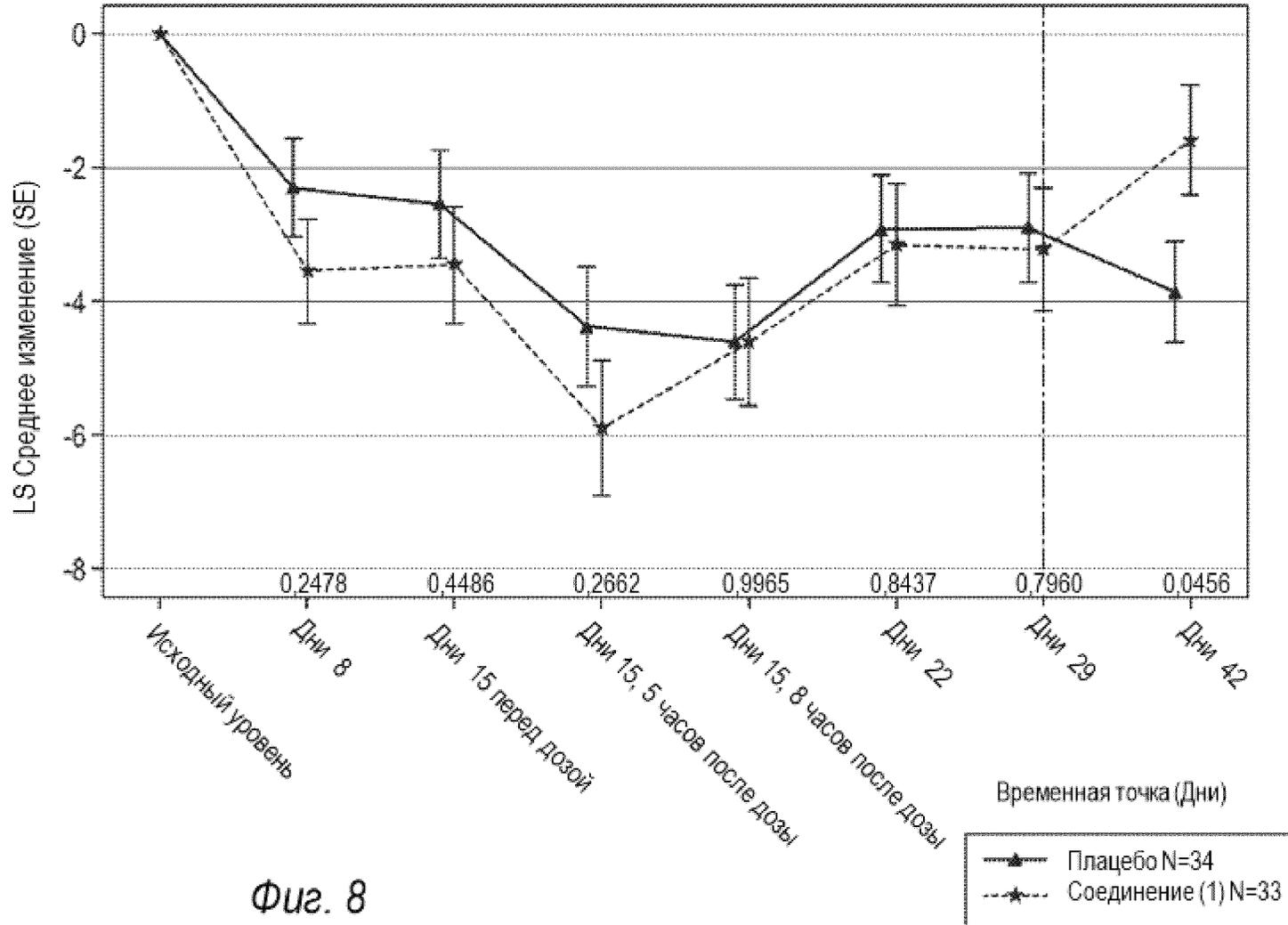
Фиг. 6

Лесной график изменения по сравнению с исходным уровнем общего балла производительности TETRAS ADL, день 29, Полный набор анализа



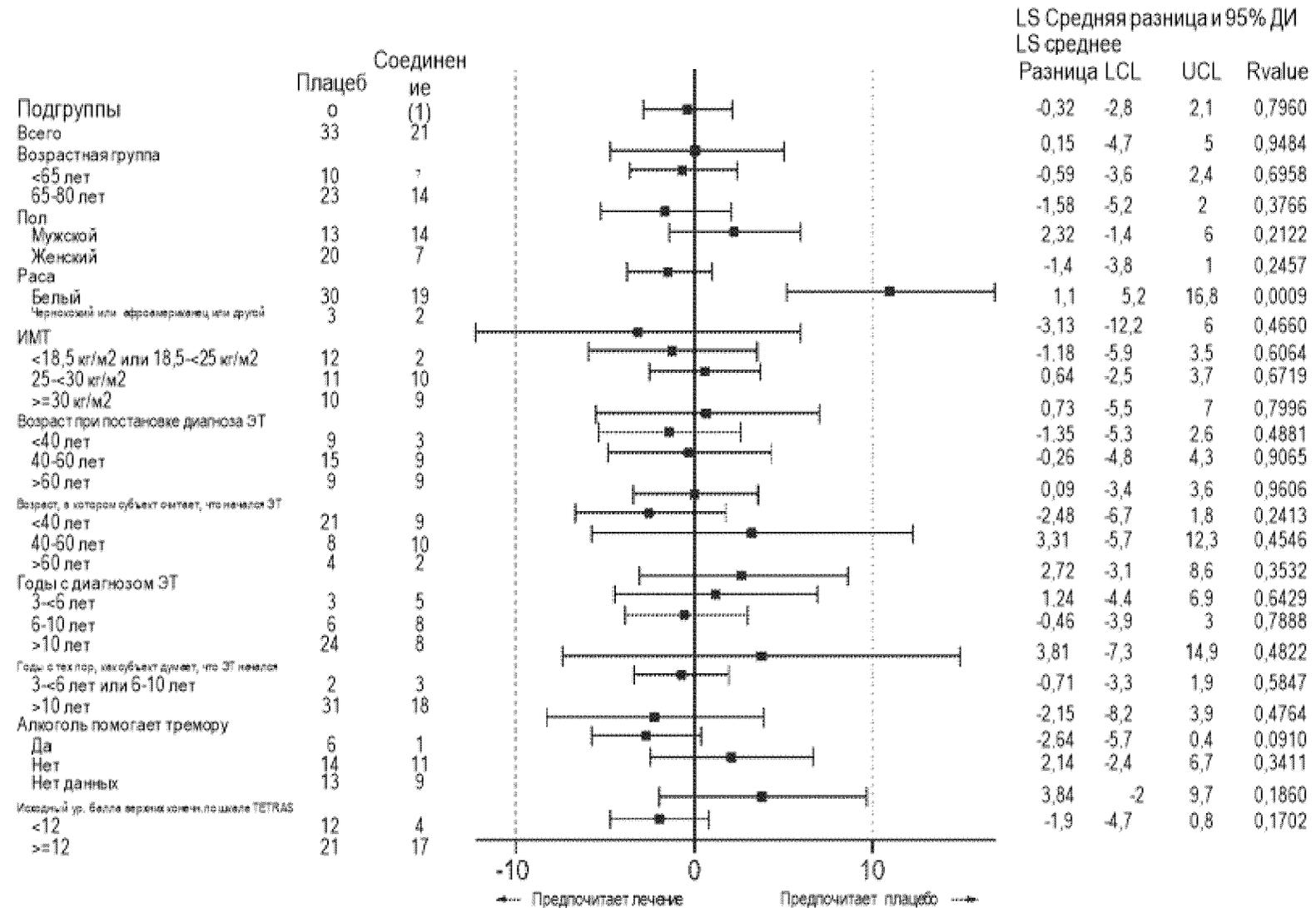
Фиг. 7

LS СРЕДНЕЕ ИЗМЕНЕНИЕ ОТ ИСХОДНОГО УРОВНЯ TETRASADL
 ОБЩЕГО БАЛЛА С ТЕЧЕНИЕМ ВРЕМЕНИ ПО ГРУППЕ ЛЕЧЕНИЯ
 (Полный набор анализа)



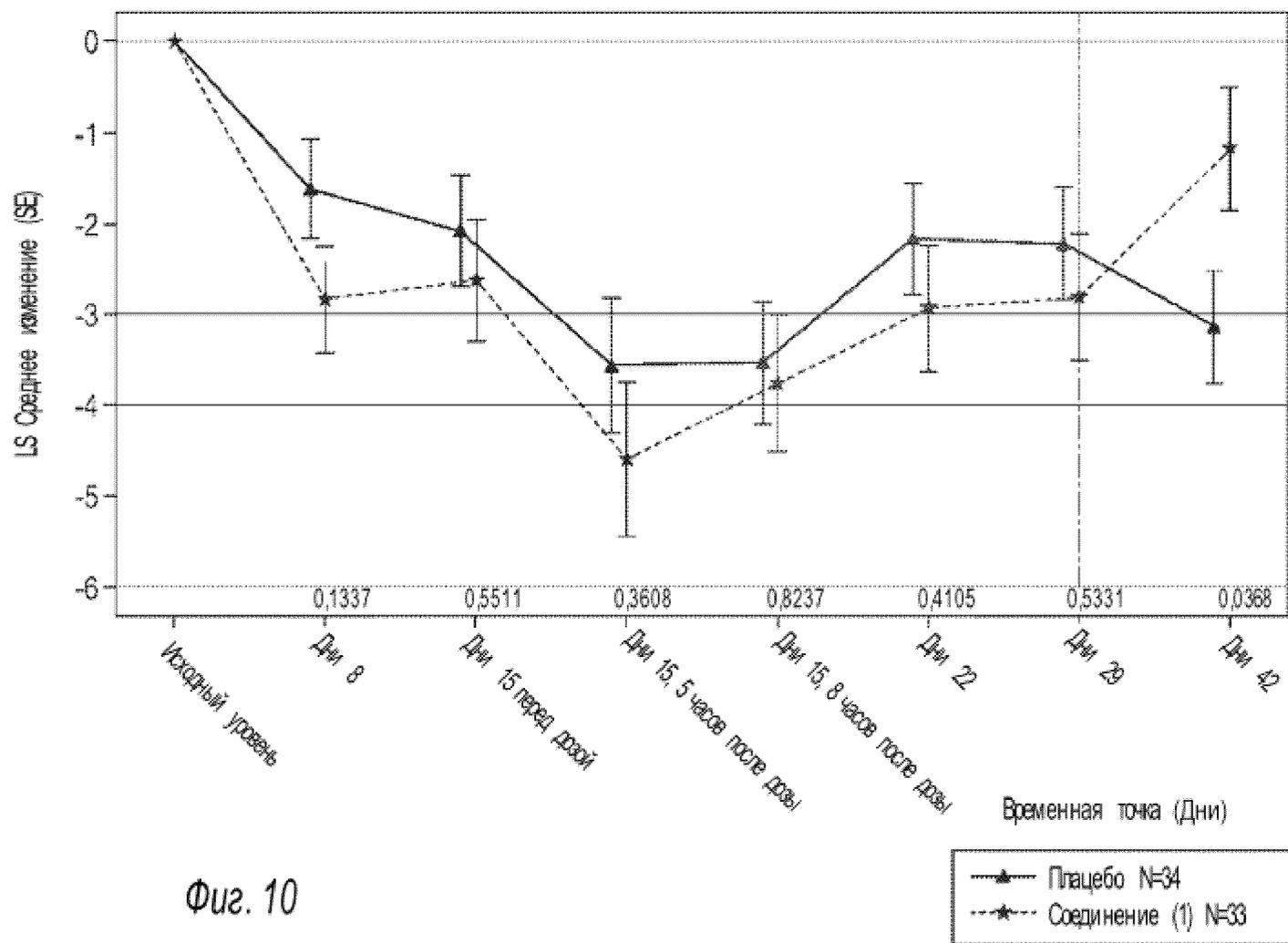
Фиг. 8

Лесной график изменения по сравнению с исходным уровнем общего балла производительности TETRAS, день 29
 Полный набор анализа



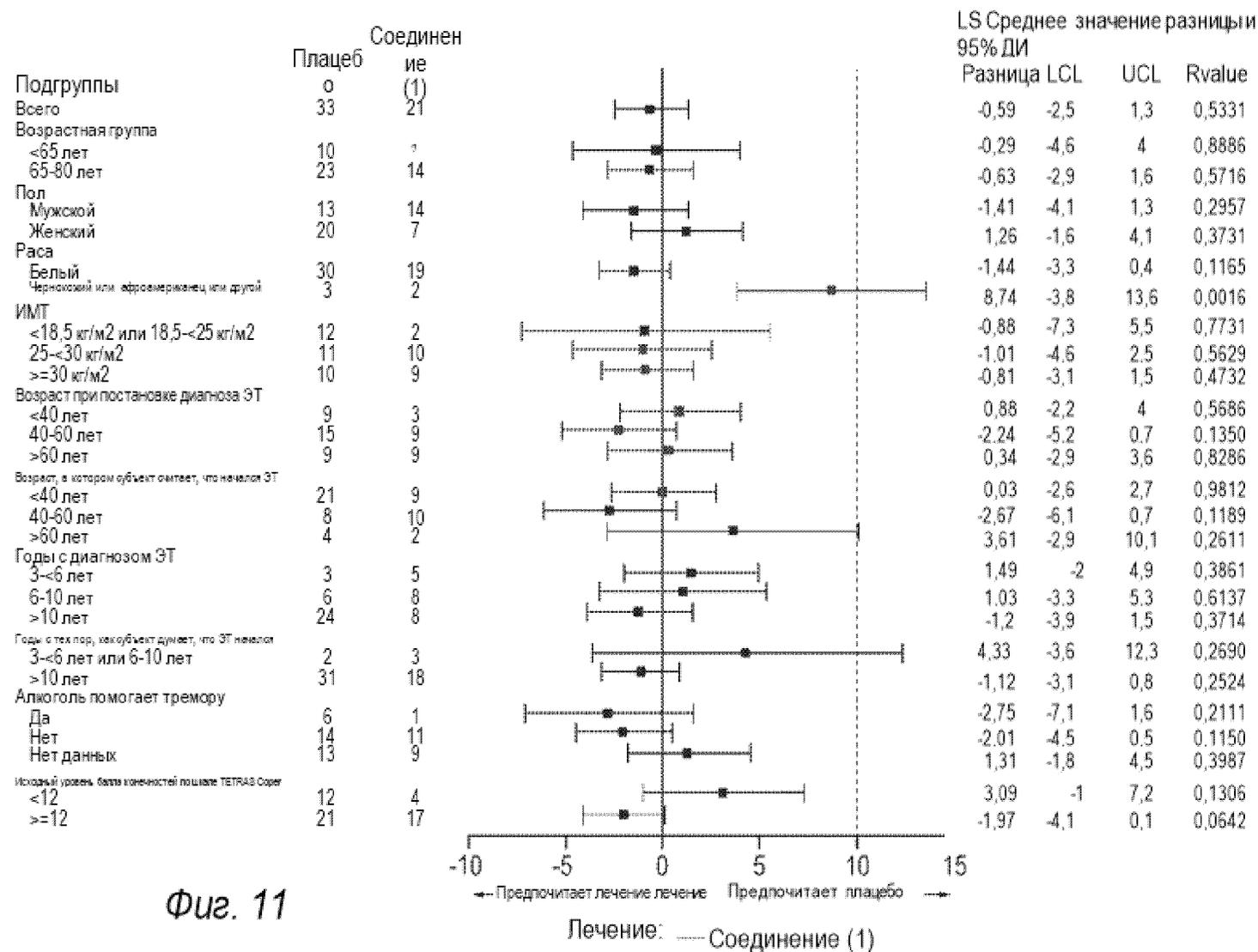
Фиг. 9

LS СРЕДНЕЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ ПО ПОДШКАЛЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ TETRAS ЧАСТЬ
 4/6/7/8 ОБЩЕГО БАЛЛА С ТЕЧЕНИЕМ ВРЕМЕНИ ПО ГРУППЕ ЛЕЧЕНИЯ
 (Полный набор анализа)



Фиг. 10

Лесной график изменения по сравнению с исходным уровнем оценки по подшкале производительности TETRAS, часть 4/6/7/8, на день 29
 Полный набор анализа



Фиг. 11