



MD/EP 3752141 T2 2024.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3752141 (13) T2

(51) Int. Cl.:A61K 31/198 (2006.01.01)  
A61P 25/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2020 1273</p> <p>(22) Data de depozit: 2019.02.14</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european:\n19710788.1, 2019.02.14</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3752141, 2020.12.23</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201862631383 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.02.15</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 10/2024, 2024.10.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 23/2024, 2024.06.05</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 01/2021, 2021.01.31</p>
<p>(71) Solicitant: INTRABIO LTD, GB</p> <p>(72) Inventatori: FACTOR Mallory, GB; STRUPP Michael, DE</p> <p>(73) Titular: INTRABIO LTD, GB</p> <p>(74) Mandatar autorizat: SOCOLOVA Sofia</p>	

(54) Acetilleucină pentru utilizare în tratarea sindromului picioarelor neliniștite

(57) Rezumat:

Prezenta invenție furnizează tratamente pentru sindromul picioarelor neliniștite (RLS) sau unul sau mai multe simptome asociate cu RLS cuprinzând administrarea de leucină, acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

Revendicări: 12

MD/EP 3752141 T2 2024.10.31

**Descriere:****(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)**

5 Această cerere revendică beneficiul de prioritate al cererii provizorii SUA nr. 62/631.383, depuse la 15 februarie 2018.

Sindromul picioarelor neliniștite (RLS), cunoscut și sub denumirea de boala Willis-Ekborn, este o tulburare neurologică despre care s-a raportat că afectează aproximativ 10% dintre adulți, cu o prevalență mai mare la femei și persoanele în vârstă. RLS se caracterizează printr-un impuls copleșitor al cuiiva de a-și mișca corpul, însoțit de obicei de senzații inconfortabile sau ciudate. Cel mai frecvent  
10 afectează picioarele, în special între genunchi și gleznă, dar poate afecta și alte zone, cum ar fi brațele, trunchiul sau chiar membrele fantomă. Senzațiile RLS pot varia de la durere sau o durere continuă în mușchi, la „o mâncărime pe care nu o poți scărpi”, o „gâdilătură neplăcută care nu se oprește” sau chiar o senzație de „ceva care se târăște”. Senzațiile pot începe sau se pot intensifica în timpul stării de veghe liniștită, cum ar fi când o persoană se relaxează, citește, studiază sau încearcă să doarmă. De exemplu,  
15 statul jos sau întins (de exemplu, cititul, călătoria cu avionul, uitatul la televizor) poate declanșa senzațiile și impulsul de a se mișca.

Criteriile de diagnostic pentru RLS pot include prezența a 1) unui impuls de a mișca membrele cu și fără senzații; 2) agravarea în repaus; 3) îmbunătățirea odată cu activitatea; și 4) agravarea seara sau  
20 noaptea. Simptomele RLS pot face dormitul foarte dificil și pot apărea, de asemenea, dificultăți semnificative în timpul zilei, cum ar fi somnolența excesivă în timpul zilei, precum și depresia și anxietatea. Un simptom predominant al RLS (dar nu exclusiv pentru RLS) este cunoscut sub numele de mișcări periodice ale picioarelor în somn (PLMS), care apare cel mai adesea la membrele inferioare și este asociat cu întreruperea somnului. Mișcările apar adesea la fiecare 20-40 de secunde și de obicei variază de la scurte zvâcniri musculare, mișcări smucitoare sau o flexie în sus a picioarelor. Mișcările se  
25 grupează adesea în episoade care durează de la câteva minute la câteva ore.

Senzațiile incomode sau neplăcute asociate cu RLS sunt adesea atenuate temporar de mișcare, cum ar fi prin mișcări continue și rapide în sus și în jos ale picioarelor și/sau mișcarea rapidă a picioarelor unul spre celălalt și apoi departe unul de celălalt. Senzațiile – și impulsul de a se mișca – pot reveni  
30 imediat după încetarea mișcării sau mai târziu.

RLS poate debuta la orice vârstă, inclusiv în copilărie și este o boală progresivă pentru majoritatea indivizilor. RLS primar este considerat idiopatic sau fără etiologie cunoscută. RLS primar  
35 poate fi progresiv și se poate agrava odată cu vârsta. Un istoric familial de RLS este frecvent, sugerând o legătură genetică sau ereditară. RLS la copii este adesea diagnosticat greșit ca dureri de creștere. RLS secundar este de obicei asociat cu o afecțiune medicală subiacentă sau cu utilizarea anumitor medicamente. RLS secundar debutează adesea mai târziu în viață și poate fi asociat cu o progresie mai rapidă, dar se poate rezolva atunci când afecțiunea subiacentă este tratată. Studiile au emis ipoteza că patofiziologia RLS poate fi legată de anomalii ale sistemului dopaminergic și ale metabolismului fierului.

Severitatea RLS variază și poate fi măsurată folosind una sau mai multe scări. O scară de evaluare raportată pe scară largă, cunoscută sub denumirea de Scara de Evaluare a Grupului de Studiu al  
40 Sindromului Picioarelor Neliniștite („IRLS”), a fost dezvoltată de Grupul Internațional de Studiu al Sindromului Picioarelor Neliniștite („IRLSSG”) (<http://www.irlssg.org/>) (Walters și colab., Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep medicine. 2003 Apr 01;4(2):121-32). IRLS este o scară de 10 itemi cu scoruri cuprinse între 0 (fără simptome) și 40. Scorurile >30 sunt considerate foarte severe, severe (scorurile 21-30), moderate (scorurile 11-20) și ≤10, ușoare. Utilizarea scării este comună pentru evaluarea clinică, cercetare și studii  
45 terapeutice cu RLS.

RLS ușor poate duce doar la neplăceri minore; cu toate acestea, RLS sever poate avea un impact debilitant asupra calității vieții. Poate interfera cu munca sau activitățile sociale și poate reduce  
50 funcționarea și bunăstarea emoțională. Întreruperea somnului indusă de RLS poate duce la funcționare deficitară în timpul zilei, anxietate și depresie. Complicațiile suplimentare pe termen lung de la întreruperea somnului ar putea include evenimente cardiovasculare adverse. Privarea de somn și oboseala în timpul zilei sunt motive comune pentru care pacienții cu RLS caută tratament. Un obiectiv principal al tratamentului RLS este de a gestiona simptomele și de a îmbunătăți funcția pacientului, oboseala în timpul zilei și calitatea vieții.

55 Tratamentul RLS este adesea cu levodopa sau un agonist dopaminergic, cum ar fi pramipexolul sau ropinirolul. Cu toate acestea, aceste medicamente sunt de obicei asociate cu efecte secundare nedorite. O complicație semnificativă a tratamentului cu utilizarea pe termen lung a agenților dopaminergici este o agravare a simptomelor indusă de medicamente, cunoscută sub numele de augmentare. Augmentarea se caracterizează prin simptome mai intense cu debut mai timpuriu, latență mai scurtă și care se pot răspândi

în alte părți ale corpului (de obicei brațele, dar și trunchiul și fața). Tulburările de control al impulsurilor au fost, de asemenea, raportate la un procent semnificativ de pacienți cu RLS care utilizează aceste medicamente pe termen lung.

Prin urmare, este nevoie de un tratament mai eficient al RLS și al simptomelor acestuia, fără efectele secundare nedorite asociate cu terapia medicamentoasă existentă.

Prezenta dezvoltare abordează această nevoie și descrie acetilleucina pentru tratarea RLS. Invenția este prezentată în revendicările anexate.

Într-un aspect, invenția furnizează acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare într-o metodă de tratare a sindromului picioarelor neliniștite (RLS) sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu RLS la un subiect care are nevoie de aceasta, în care RLS este RLS primar.

Într-un alt aspect, invenția furnizează acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic pentru utilizare într-o metodă de diminuare, inhibare sau eliminare a unuia sau mai multor simptome ale sindromului primar al picioarelor neliniștite (RLS) la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda menționată cuprinzând administrarea la subiect a cantității eficiente terapeutic de acetilleucină sau de sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

Acetilleucina sub formă de racemat (acetil-DL-leucină) și sărurile acesteia au fost utilizate în tratamentul vertijului de diverse origini, în special vertijul Meniere și vertijul de origine inflamatorie (nevrită vestibulară) sau toxică. De exemplu, acetilleucina este comercializată de Pierre Fabre Medicament sub formă de racemat ca medicament anti-vertij sub denumirea de Tanganil®. Rezultatele clinice ale Tanganil®-ului raportate de diverși autori demonstrează o îmbunătățire a simptomatologiei vertijului în mai mult de 95% din cazuri, inclusiv dispariția crizelor de vertij.

Acetil-DL-leucina a fost utilizată în Franța pentru a trata vertijul acut din 1957. Un studiu FDG- $\mu$ PET pe un model de șobolan al unei labirintectomii unilaterale acute (Zwergal și colab. (2016) Brain Struct Funct; 221(1): 159-70) a demonstrat un efect semnificativ al unui L-enantiomer, N-acetil-L-leucina, asupra compensării posturale prin activarea vestibulo-cerebelului și o dezactivare a talamusului posterolateral (Gunther și colab. (2015) PLoS One; 10(3): e0120891). Îmbunătățirea simptomatică a ataxiei cerebeloase folosind acetil-DL-leucină a fost demonstrată într-o serie de cazuri cu pacienți cerebeloși (Strupp și colab. (2013) J Neurol; 260(10): 2556-61). O altă serie de cazuri nu a identificat beneficii (Pelz și colab. (2015) J Neurol; 262(5): 1373-5). Analiza cantitativă a mersului a arătat că acetil-DL-leucina a îmbunătățit variabilitatea temporală a mersului la pacienții cu ataxie cerebeloasă (Schniapp și colab. (2015) Cerebellum; 3:8). Într-un studiu de o lună care a implicat 12 pacienți cu boala Niemann-Pick tip C (NPC), s-a demonstrat ameliorarea simptomatică a ataxiei (Bremova și colab. (2015) Neurology; 85(16): 1368-75). În plus, un studiu PET la pacienții cu ataxie cărora li s-a administrat acetil-DL-leucină a demonstrat o creștere a metabolismului la nivelul creierului mediu și a trunchiului cerebral inferior la cei care au avut răspuns (Becker-Bense și colab. (2015) Abstract EAN). Buchfuhrer se referă la strategia pentru tratamentul sindromului picioarelor neliniștite (Neurotherapeutics. Oct 2012;9(4):776-90. doi: 10.1007/s13311-012-0139-4.)

Cu toate acestea, acetilleucina nu este cunoscută că ar trata RLS. După cum se evidențiază prin exemplele descrise aici, s-a descoperit în conformitate cu prezenta dezvoltare că acetilleucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi utilizată într-o metodă de tratare a RLS, de exemplu, prin reducerea semnificativă a severității RLS al unui pacient.

Într-un exemplu de realizare, prezenta dezvoltare furnizează acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare într-o metodă de tratare a RLS sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu RLS la un subiect care are nevoie de aceasta. Într-un exemplu de realizare, prezenta dezvoltare include acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare într-o metodă de tratare a RLS sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu RLS la un subiect care are nevoie de aceasta, în care metoda cuprinde administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de acetilleucină sau de sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

Într-un exemplu de realizare, acetilleucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este dezvoltată pentru utilizare într-o metodă pentru diminuarea, inhibarea sau eliminarea unuia sau mai multor simptome asociate cu RLS la un subiect care are nevoie de aceasta.

Într-un exemplu de realizare, prezenta dezvoltare include acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare într-o metodă pentru diminuarea, inhibarea sau eliminarea unuia sau mai multor simptome asociate cu RLS la un subiect care are nevoie de aceasta, în care metoda cuprinde administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de acetilleucină sau de sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

Într-un alt exemplu de realizare a prezentei dezvoltări, este dezvoltată acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare într-o metodă de diminuare, inhibare sau eliminare a unuia sau mai multor simptome ale sindromului picioarelor neliniștite (RLS) la un subiect care are nevoie

de aceasta, cuprinzând administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de acetilleucină sau de sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

Un „subiect”, așa cum este utilizat aici, poate fi o vertebrată, un mamifer sau un animal domestic. Prin urmare, compozițiile conform dezvoltării pot fi utilizate pentru a trata orice mamifer, de exemplu animale de fermă (de exemplu, un cal, o vacă, o oaie sau un porc), animale de companie (de exemplu, o pisică, un câine, un iepure sau un cobai), un animal de laborator (de exemplu, un șoarece sau șobolan) sau pot fi utilizate în alte aplicații veterinare. Într-un exemplu de realizare, subiectul este o ființă umană. „Subiect” și „pacient” sunt folosite în mod interschimbabil.

Așa cum sunt utilizate aici, formele singulare „un”, „unul” și „acela” includ referința la plural. Termenii „circa” și „aproximativ” înseamnă a fi aproape la fel ca un număr sau o valoare de referință, inclusiv un grad acceptabil de eroare pentru cantitatea măsurată, având în vedere natura sau precizia măsurătorilor.

Așa cum sunt utilizați aici, termenii „circa” și „aproximativ” ar trebui înțeleși în general ca cuprinzând  $\pm 20\%$  dintr-o cantitate, frecvență sau valoare specificată. Cantitățile numerice indicate aici sunt aproximative, dacă nu se specifică altfel, ceea ce înseamnă că termenul „aproximativ” sau „circa” poate fi dedus atunci când nu este specificat în mod expres.

Termenii „administra”, „administrare” sau „administrând” așa cum sunt utilizați aici se referă la (1) furnizarea, administrarea, dozarea și/sau prescrierea fie de către un medic, fie de către agentul său autorizat, fie sub conducerea acestuia, a unei compoziții conform dezvoltării și (2) ingerarea, luarea sau consumul de către pacientul însuși sau persoana însăși a unei compoziții conform dezvoltării.

Referințele la „acetilleucină” includ săruri acceptabile farmaceutic ale acesteia, chiar dacă nu sunt specificate în mod expres.

Acetilleucina poate fi sub formă racemică, ceea ce înseamnă că compusul cuprinde aproximativ cantități egale de enantiomeri. Alternativ, poate fi prezentă într-un exces enantiomeric fie al L-enantiomerului, fie al D-enantiomerului. Acetilleucina poate fi într-o singură formă enantiomerică fie a L-enantiomerului, fie a D-enantiomerului. Într-un exemplu de realizare, forma enantiomerică unică este L-enantiomerul.

Formele racemice și enantiomerice pot fi obținute în conformitate cu procedurile cunoscute în domeniu.

O „sare acceptabilă farmaceutic”, la care se face referire aici, este orice preparat de sare care este adecvat pentru utilizare într-o aplicație farmaceutică. Sărurile acceptabile farmaceutic includ, dar nu se limitează la, săruri de amine, cum ar fi N,N'-dibenziletildiamină, clorprocaină, colină, amoniac, dietanolamină și alte hidroxialchilamine, etilendiamină, N-metilglucamină, procaină, N-benzilfenetilamină, 1-para-cloro-benzil-2-pirolidin-1'-ilmetilbenzimidazol, dietilamină și alte alchilamine, piperazină, tris(hidroximetil)aminometan și altele asemenea; săruri de metale alcaline, cum ar fi litiu, potasiu, sodiu și altele asemenea; săruri de metale alcalino-pământoase, cum ar fi bariu, calciu, magneziu și altele asemenea; săruri ale metalelor de tranziție, cum ar fi zinc, aluminiu și altele asemenea; alte săruri de metale, cum ar fi hidrogenofosfat de sodiu, fosfat disodic și altele asemenea; acizi minerali, cum ar fi clorhidrați, sulfați și alții asemenea; și săruri ale acizilor organici, cum ar fi acetati, lactați, malați, tartrați, citrați, ascorbați, succinați, butirați, valerați, fumarati și altele asemenea.

Acetilleucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi formulată și administrată unui subiect în conformitate cu învățăturile cunoscute în domeniu. De exemplu, acetilleucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi formulată ca o compoziție farmaceutică. Compoziția farmaceutică poate cuprinde acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și un purtător acceptabil farmaceutic. Referirea la compoziția farmaceutică cuprinde agentul activ singur (de exemplu, acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia) sau sub forma unei compoziții farmaceutice.

Compoziția farmaceutică poate lua oricare dintr-un număr de forme diferite, în funcție, în special, de modul în care urmează să fie utilizată. Astfel, de exemplu, poate fi sub formă de pulbere, tabletă, capsulă, lichid, unguent, cremă, gel, hidrogel, aerosol, spray, soluție micelară, platură transdermic, suspensie de lipozomi sau orice altă formă adecvată care poate fi administrată unei persoane sau unui animal care are nevoie de tratament.

Un „purtător acceptabil farmaceutic”, așa cum se face referire aici, este orice compus cunoscut sau combinație de compuși cunoscuți care sunt cunoscute de specialiștii în domeniu ca fiind folosite în formularea compozițiilor farmaceutice. Se va aprecia că purtătorul compoziției farmaceutice ar trebui să fie unul care este tolerat de subiectul cărui i se administrează.

Într-un exemplu de realizare, purtătorul acceptabil farmaceutic poate fi un solid, iar compoziția poate fi sub formă de pulbere sau tabletă. Un purtător acceptabil farmaceutic solid poate include, dar nu se limitează la, una sau mai multe substanțe care pot acționa, de asemenea, ca agenți de aromatizare, tampoane, lubrifianți, stabilizatori, solubilizanti, agenți de suspendare, agenți de umectare, emulgatori,

coloranți, materiale de umplutură, agenți de alunecare, adjuvanți de compresie, lianți inerti, îndulcitori, conservanți, coloranți, învelișuri sau agenți de dezintegrare a tabletelor. Purtătorul poate fi, de asemenea, un material de încapsulare. În pulberi, purtătorul poate fi un solid fin divizat care este în amestec cu agenții activi fin divizați conform invenției. În tablete, agentul activ poate fi amestecat cu un purtător având proprietățile de compresie necesare în proporții adecvate și compactat în forma și dimensiunea dorite. Pulberile și tabletele pot conține, de exemplu, până la 99% din agenții activi. Purtătorii solizi adecvați includ, de exemplu, fosfat de calciu, stearat de magneziu, talc, zaharuri, lactoză, dextrină, amidon, gelatină, celuloză, polivinilpirolidină, ceruri cu punct de topire scăzut și rășini schimbătoare de ioni. Într-un alt exemplu de realizare, purtătorul acceptabil farmaceutic poate fi un gel și compoziția poate fi sub formă de cremă sau altele asemenea.

Purtătorul poate include, dar nu este limitat la, unul sau mai mulți excipienți sau diluanți. Exemple de astfel de excipienți sunt gelatină, gumă arabică, lactoză, celuloză microcristalină, amidon, amidon glicolat de sodiu, hidrogenofosfat de calciu, stearat de magneziu, talc, dioxid de siliciu coloidal și altele asemenea.

Într-un alt exemplu de realizare, purtătorul acceptabil farmaceutic poate fi un lichid. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este sub formă de soluție. Purtătorii lichizi sunt utilizați la prepararea soluțiilor, suspensiilor, emulsiilor, siropurilor, elixirelor și compozițiilor sub presiune. Acetilleucina sau sarea acceptabilă farmaceutică a acesteia poate fi dizolvată sau suspendată într-un purtător acceptabil farmaceutic lichid, cum ar fi apă, un solvent organic, un amestec de ambele sau uleiuri sau grăsimi acceptabile farmaceutic. Purtătorul lichid poate conține alți aditivi farmaceutici adecvați, cum ar fi solubilizanți, emulgatori, tampoane, conservanți, îndulcitori, agenți de aromatizare, agenți de suspendare, agenți de îngroșare, coloranți, regulatori de vâscozitate, stabilizatori sau osmo-regulatori. Exemple adecvate de purtători lichizi pentru administrare orală și parenterală includ apă (conținând parțial aditivi ca mai sus, de exemplu derivați de celuloză, cum ar fi soluția de carboximetilceluloză de sodiu), alcoolii (inclusiv alcoolii monohidroxic și alcoolii polihidroxic, de exemplu glicoli) și derivații acestora și uleiuri (de ex. ulei de cocos fracționat și ulei de arahide). Pentru administrare parenterală, purtătorul poate fi, de asemenea, un ester uleios, cum ar fi oleat de etil și miristat de izopropil. Purtătorii lichizi sterili sunt utili în compozițiile sub formă de lichid steril pentru administrare parenterală. Purtătorul lichid pentru compozițiile sub presiune poate fi o hidrocarbură halogenată sau alt agent propulsor acceptabil farmaceutic.

Compozițiile farmaceutice lichide, care sunt soluții sau suspensii sterile, pot fi utilizate, de exemplu, prin injectare intramusculară, intratecală, epidurală, intraperitoneală, intravenoasă și subcutanată. Agentul activ poate fi preparat ca o compoziție solidă sterilă care poate fi dizolvată sau suspendată în momentul administrării utilizând apă sterilă, soluție salină sau alt mediu injectabil steril adecvat.

Compozițiile pot fi administrate oral sub formă de soluție sau suspensie sterilă care conține alți dizolvați sau agenți de suspendare (de exemplu, suficientă soluție salină sau glucoză pentru a face soluția izotonică), săruri biliare, acacia, gelatină, monoleat de sorbitan, polisorbitat 80 (esteri de oleat ai sorbitolului și anhidridelor sale copolimerizate cu oxid de etilenă) și altele asemenea. Compozițiile pot fi, de asemenea, administrate oral sub formă de compoziție lichidă sau solidă. Compozițiile adecvate pentru administrare orală includ forme solide, cum ar fi pastile, capsule, granule, tablete și pulberi, și forme lichide, cum ar fi soluții, siropuri, elixire și suspensii. Formele utile pentru administrare parenterală includ soluții sterile, emulsii și suspensii.

Compozițiile pot fi administrate alternativ prin inhalare (de exemplu, intranasal). Compozițiile pot fi, de asemenea, formulate pentru uz local. De exemplu, pot fi aplicate creme sau unguente pe piele.

Acetilleucina sau o sare acceptabilă farmaceutică a acesteia poate fi încorporată într-un dispozitiv cu eliberare lentă sau întârziată. Astfel de dispozitive pot fi, de exemplu, introduse pe sau sub piele, iar medicamentul poate fi eliberat în săptămâni sau chiar luni. Astfel de dispozitive pot fi avantajoase atunci când este necesar un tratament pe termen lung cu acetilleucină utilizată în conformitate cu prezenta dezvăluire și care poate necesita administrare frecventă (de exemplu, cel puțin administrare zilnică).

Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este o formă de dozare orală solidă, cum ar fi o tabletă. În tablete, agentul activ poate fi amestecat cu un vehicul, cum ar fi un purtător acceptabil farmaceutic, având proprietățile de compresie necesare în proporții adecvate și compactat în forma și dimensiunea dorite. Tabletele pot conține până la 99% în greutate agenți activi.

Compozițiile farmaceutice sub formă de dozare orală solidă, cum ar fi tabletele, pot fi preparate prin orice metodă cunoscută în domeniul farmaciei. Compozițiile farmaceutice sunt de obicei preparate prin amestecarea agentului activ cu purtători acceptabili farmaceutici convenționali.

O tabletă poate fi formulată așa cum este cunoscut în domeniu. Tanganil®-ul, de exemplu, include amidon de grâu, amidon de porumb pregelatinizat, carbonat de calciu și stearat de magneziu ca excipienți. Aceiași excipienți sau excipienți similari, de exemplu, pot fi folosiți cu prezenta dezvoltare.

Compoziția fiecărei tablete de Tanganil® 700 mg este după cum urmează: 500 mg acetyl-DL-leucină, 88 mg amidon de grâu, 88 mg amidon de porumb pregelatinizat, 13 mg carbonat de calciu și 11 mg stearat de magneziu. Aceleași tablete, de exemplu, pot fi folosite cu prezenta dezvoltare.

Așa cum s-a discutat mai sus, acetilleucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi formulată și administrată ca o compoziție farmaceutică luând orice număr de forme diferite. De exemplu, acetilleucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi formulată ca o compoziție farmaceutică pentru a facilita livrarea ei prin bariera hemato-encefalică. Ca un alt exemplu, acetilleucina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi formulată ca o compoziție farmaceutică pentru ocolirea barierei hemato-encefalice.

Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este formulată pentru nanolivrare, de exemplu, sisteme coloidale purtătoare de medicament. Exemplele adecvate includ, dar nu se limitează la, lipozomi, nanoparticule (de exemplu, nanoparticule polimerice, lipidice și anorganice), nanogeluri, dendrimeri, miceli, nanoemulsii, polimerzomi, exozomi și puncte cuantice. A se vedea, de exemplu, Patel și colab., "Crossing the Blood-Brain Barrier: Recent Advances in Drug Delivery to the Brain", CNS Drugs 31:109-133 (2017); Kabanov și colab., "New Technologies for Drug Delivery across the Blood Brain Barrier", Curr Pharm Des., 10(12):1355-1363 (2004); Cheng și colab., "Highly Stabilized Curcumin Nanoparticles Tested in an In Vitro Blood-Brain Barrier Model and in Alzheimer's Disease Tg2576 Mice", The AAPS Journal, vol. 15, nr. 2, p. 324-336 (2013); Lähde și colab. "Production of L-Leucine Nanoparticles under Various Conditions Using an Aerosol Flow Reactor Method", Journal of Nanomaterials, vol. 2008, ID articol 680897 (2008).

Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este formulată pentru livrare directă la sistemul nervos central (SNC), cum ar fi prin injecție sau perfuzie. Formulările pentru și metodele de livrare directă la SNC sunt cunoscute în domeniu. A se vedea, de ex., brev. SUA nr. 9.283.181. Exemplele de astfel de administrare includ, dar nu sunt limitate la, intranasală, intraventriculară, intratecală, intracraniană și livrare prin grefare a mucoasei nazale.

Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este formulată pentru (și administrată prin) livrare intranasală. A se vedea, de exemplu, Hanson și colab., „Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease”, BMC Neurosci. 9 (Supliment 3): S5 (2008). Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este formulată pentru (și administrată prin) livrare printr-o grefă de mucoasă nazală. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este formulată pentru (și administrată prin) injecție sau perfuzie intracerebroventriculară. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este formulată pentru (și administrată prin) injecție sau perfuzie intracisternală intratecală. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este formulată pentru (și administrată prin) injecție sau perfuzie lombară intratecală.

Pot fi utilizate diverse tehnici incluzând, fără limitare, injectarea printr-o gaură trepanată sau puncție cisternală sau lombară sau altele asemenea, așa cum este cunoscut în domeniu. Diverse dispozitive, interne (de exemplu, implantate) sau externe, pot fi utilizate pentru livrare, așa cum este cunoscut în domeniu, cum ar fi pompe, catetere, rezervoare etc. Într-un exemplu de realizare, intervalul de administrare este o dată la două săptămâni.

Într-un exemplu de realizare, intervalul de administrare este o dată pe lună. Într-un exemplu de realizare, intervalul de administrare este o dată la două luni. Într-un exemplu de realizare, intervalul de administrare este de două ori pe lună. Într-un exemplu de realizare, intervalul de administrare este o dată pe săptămână. Într-un exemplu de realizare, intervalul de administrare este de două ori sau de mai multe ori pe săptămână. Într-un exemplu de realizare, intervalul de administrare este zilnic. Într-un exemplu de realizare, administrarea este continuă, cum ar fi perfuzia continuă.

În mod similar, acetilleucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi administrată într-o doză sau cantitate așa cum este dezvoltată aici; doza poate fi ajustată în funcție de calea sa de administrare (de exemplu, livrare directă la SNC).

Prezenta dezvoltare descrie acetilleucină și sărurile acceptabile farmaceutic ale acesteia, inclusiv compozițiile și metodele acestora, pentru tratarea RLS sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu RLS la un subiect care are nevoie de aceasta.

Un „subiect care are nevoie de aceasta”, așa cum este utilizat aici, poate fi orice subiect care are RLS sau unul sau mai multe simptome asociate cu RLS și poate include, de asemenea, orice subiect sau pacient care este expus riscului sau se crede că este expus riscului de a dezvolta RLS sau unul sau mai multe simptome asociate cu RLS. Subiectul poate să fi fost sau nu diagnosticat cu RLS. De exemplu,

subiectul poate să nu aibă încă un diagnostic (clinic sau de altă natură) de RLS, dar poate avea unul sau mai multe simptome de RLS. Subiectul poate avea un marker genetic, biochimic sau un alt marker similar identificabil al RLS sau al unei afecțiuni subiacente la care poate fi asociat RLS. Subiectul care are nevoie de aceasta poate fi suspectat de a avea sau riscă să aibă RLS. De exemplu, subiectul poate avea o predispoziție genetică la RLS (de exemplu, subiectul poate avea unul sau mai mulți membri ai familiei cu RLS).

O „cantitate eficientă terapeutică” dintr-un agent este orice cantitate care, atunci când este administrată unui subiect, este cantitatea de agent care este necesară pentru a produce efectul dorit, care, pentru prezenta dezvoltare, poate fi terapeutic și/sau profilactic. Doza poate fi determinată în funcție de diferiți parametri, cum ar fi forma specifică de acetillicină utilizată; vârsta, greutatea și starea pacientului care urmează să fie tratat; calea de administrare; și regimul necesar. Un medic va putea determina calea necesară de administrare și doza pentru orice pacient anume. De exemplu, o doză zilnică poate fi de la aproximativ 10 până la aproximativ 225 mg per kg, de la aproximativ 10 până la aproximativ 150 mg per kg sau de la aproximativ 10 până la aproximativ 100 mg per kg de greutate corporală.

Așa cum se utilizează aici, „tratarea” sau „tratamentul” se referă la orice semn de succes în prevenirea sau ameliorarea unei leziuni, patologii sau stări a RLS și/sau prevenirea sau ameliorarea unuia sau mai multor simptome asociate cu RLS, inclusiv orice obiectiv sau parametru subiectiv, cum ar fi reducerea; remisiunea; diminuarea, inhibarea sau eliminarea simptomelor sau facerea ca leziunea, patologia sau starea să fie mai tolerabilă pentru subiect; încetinirea ratei de degenerare sau declin sau agravare a tulburării; sau îmbunătățirea bunăstării fizice sau mentale a subiectului care are nevoie de aceasta. Tratamentul pentru RLS sau unul sau mai multe simptome asociate cu RLS se poate baza pe parametri obiectivi și/sau subiectivi, inclusiv, de exemplu, rezultatele examenelor fizice, examenelor neurologice și/sau evaluărilor psihiatrice.

„Sindromul picioarelor neliniștite” (adică, „RLS”) așa cum este utilizat aici include orice formă de RLS, inclusiv RLS primar și RLS secundar. Într-un exemplu de realizare, RLS este RLS primar. Într-un alt exemplu de realizare, RLS este RLS secundar. Într-un exemplu de realizare, RLS este secundar unei boli sau afecțiuni medicale. Exemple de astfel de boli sau afecțiuni medicale includ deficitul de fier, insuficiența renală, uremia, neuropatia periferică, vene varicoase, o boală neurodegenerativă, stresul, privarea de somn, fibromialgia, hiper- sau hipotiroidismul, sarcina, fumatul, deficitul de vitamine (de exemplu, deficitul de vitamina B-12), deficitul de minerale (de exemplu, deficitul de magneziu), amiloidoza, boala Lyme, afectarea nervilor spinali, artrita reumatoidă și sindromul Sjögren. Într-un exemplu de realizare, RLS este secundar unui medicament sau unei substanțe. Exemple de astfel de medicamente sau substanțe includ alcool, cafeină, medicamente anticonvulsivante (de exemplu, fenitoină), antidepressiv (de exemplu, amitriptilină, paroxetină), medicamente pentru hipertensiune arterială (de exemplu, beta-blocante), antipsihotice și sevrăjul de la medicament(e) (de exemplu, medicamente vasodilatatoare, sedative, antidepressiv). Exemple de boli neurodegenerative includ boala Parkinson, boala Huntington, parapareză spastică ereditară, scleroză laterală amiotrofică (ALS), boala Alzheimer, demența frontotemporală, demența cu corpi Lewy, atrofia multisistemică, paralizia supranucleară progresivă și degenerarea corticobazală. Într-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este o boală a neuronului motor (de exemplu, paralizie bulbară progresivă (PBP), paralizie pseudobulbară, scleroză laterală primară (PLS), scleroză laterală amiotrofică (ALS), atrofie musculară progresivă (PMA), boala Huntington, scleroză multiplă, boala Parkinson, boala Canavan, degenerarea lobară frontotemporală, narcolepsia, boala Pelizaeus-Merzbacher și atrofia musculară spinală). Într-un exemplu de realizare, boala neurodegenerativă este parkinsonismul, incluzând parkinsonismul ereditar primar sau idiopatic, secundar sau dobândit și sindroamele Parkinson plus sau degenerarea multisistemică. Într-un exemplu de realizare, boala sau afecțiunea medicală este asociată cu disfuncția sistemului dopaminergic, cum ar fi pierderea celulelor dopaminergice.

Un „simptom” asociat cu RLS include orice manifestare clinică sau de laborator asociată cu RLS. Simptomele RLS sunt adesea, dar nu trebuie să fie, manifestări asociate cu boala pe care subiectul le poate simți sau observa. Simptomele asociate cu RLS includ, dar nu se limitează la, senzații ale picioarelor inferioare, mișcări periodice ale membrilor în timpul somnului (PLMS), senzație neplăcută a picioarelor, impulsul de a se mișca, neliniște, tulburări de somn, somnolență excesivă în timpul zilei și altele asemenea.

Într-un exemplu de realizare, acetillicina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este utilizată într-o metodă pentru diminuarea, inhibarea sau eliminarea unuia sau mai multor simptome asociate cu RLS la un subiect care are nevoie de aceasta. Metoda cuprinde administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de acetillicină sau sare acceptabilă farmaceutic a acesteia. Într-un exemplu de realizare, unul sau mai multe simptome sunt selectate dintre oricare sau o combinație dintre senzații

ale picioarelor inferioare, mișcări periodice ale picioarelor în timpul somnului, senzații neplăcute ale picioarelor, impulsul de a se mișca, neliniște, somnolență excesivă în timpul zilei și tulburări de somn.

Severitatea RLS sau a unuia sau mai multor simptome ale RLS poate fi evaluată, de exemplu, folosind o scară, un indice, o evaluare sau un scor cunoscut(ă). De exemplu, scara, indicele, evaluarea, scorul sau alt test adecvat poate corespunde severității RLS în general sau severității unuia sau mai multor simptome asociate cu RLS. Într-un exemplu de realizare, tratamentul descris aici îmbunătățește o astfel de evaluare de la o valoare sau un grad caracteristic(ă) unui subiect simptomatic la o valoare sau un grad caracteristic(ă) unui subiect non-simptomatic. Într-un exemplu de realizare, tratamentul descris aici îmbunătățește o astfel de evaluare în comparație cu o valoare de referință. Valoarea de referință poate fi, de exemplu, starea subiectului înainte de inițierea oricărui tratament pentru RLS sau înainte de inițierea tratamentului pentru RLS cu acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia. Alternativ, valoarea de referință poate fi, de exemplu, starea subiectului după o anumită perioadă de timp pe tratamentul pentru RLS.

Într-un exemplu de realizare, tratamentul cu acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, așa cum este descris aici, scade Scara de Evaluare a Grupului Internațional de Studiu al Sindromului Picioarelor Neliniștite („IRLS”) a subiectului în comparație cu o valoare de referință. Într-un exemplu de realizare, IRLS este redusă comparativ cu valoarea de referință cu cel puțin 10%, cel puțin 20%, cel puțin 30%, cel puțin 40% sau cel puțin 50%. Într-un exemplu de realizare, IRLS este redusă cu cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80%, cel puțin 90% sau 100%.

Într-un exemplu de realizare, acetilleucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi administrată, de exemplu, la o doză variind de la aproximativ 500 mg până la aproximativ 15 g pe zi sau variind de la aproximativ 500 mg până la aproximativ 10 g pe zi, cum ar fi de la aproximativ 1,5 g până la aproximativ 10 g pe zi, opțional pe cale orală solidă sau orală lichidă. Acetilleucina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi administrată, de exemplu, într-o doză conformă cu cea de Tanganil<sup>®</sup>, care este prescris adulților într-o doză de la 1,5 g până la 2 g pe zi, 3-4 tablete în două doze, dimineața și seara.

Dacă se administrează un enantiomer, dozele pot fi reduse corespunzător. De exemplu, dacă se administrează numai acetil-L-leucină sau dacă se administrează numai acetil-D-leucină, doza poate varia de la aproximativ 250 mg la aproximativ 15 g pe zi, poate varia de la aproximativ 250 mg la aproximativ 10 g pe zi sau poate varia de la aproximativ 250 mg la aproximativ 5 g pe zi, cum ar fi de la aproximativ 0,75 g până la aproximativ 5 g pe zi.

Într-un exemplu de realizare, doza administrată variază de la aproximativ 1 g până la aproximativ 15 g pe zi, de la aproximativ 1 g până la aproximativ 10 g pe zi sau de la aproximativ 1,5 g până la aproximativ 7 g pe zi. Poate fi de la aproximativ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 sau 14 g până la aproximativ 15 g pe zi. Poate fi de la aproximativ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 sau 9 g până la aproximativ 10 g pe zi. Poate fi mai mare de aproximativ 1,5 g pe zi, dar mai mică de aproximativ 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 sau 5 g pe zi. Într-un exemplu de realizare, doza variază de la aproximativ 4 g până la aproximativ 6 g pe zi. Într-un exemplu de realizare, doza variază de la aproximativ 4 g până la aproximativ 5 g pe zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 4,5 g pe zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 5 g pe zi. Într-un exemplu de realizare, aceste doze sunt administrate într-o formă de dozare orală solidă, în special tablete. Într-un alt exemplu de realizare, aceste doze sunt pentru acetilleucină atunci când este în forma sa racemică. Dozele pentru acetilleucină când este prezent un exces enantiomeric pot fi mai mici decât cele menționate aici, de exemplu, cu aproximativ 50% mai mici. Intervalele de doză menționate mai sus atunci când sunt reduse la jumătate sunt, de asemenea, cuprinse în mod explicit de prezenta dezvoltare.

Într-un exemplu de realizare, doza zilnică totală poate fi distribuită în mai multe administrări, adică administrarea poate avea loc de două sau mai multe ori pe zi pentru a atinge doza zilnică totală. De exemplu, numărul necesar de tablete pentru a furniza doza zilnică totală de acetilleucină poate fi împărțit în două administrări (de exemplu, dimineața și seara) sau trei administrări (de exemplu, dimineața, la prânz și seara). Fiecare doză poate fi administrată în mod adecvat cu sau fără alimente. De exemplu, acetilleucina poate fi dozată cu aproximativ 1 sau aproximativ 2 ore înainte de masă, cum ar fi cu cel puțin aproximativ 20 de minute, cel puțin aproximativ 30 de minute, cel puțin aproximativ 40 de minute sau cel puțin aproximativ 1 oră înainte de masă, sau poate să fie dozată la aproximativ 1, aproximativ 2 sau aproximativ 3 ore după masă, cum ar fi așteptarea a cel puțin aproximativ 20 de minute, cel puțin aproximativ 30 de minute, cel puțin aproximativ 1 oră, cel puțin aproximativ 1,5 ore, cel puțin aproximativ 2 ore sau cel puțin aproximativ 2,5 ore după masă. De exemplu, o doză zilnică totală de 4,5 g de acetil-DL-leucină poate fi administrată ca trei tablete de Tanganil<sup>®</sup> (sau echivalent) înainte de, cu sau după micul dejun, trei alte tablete înainte de, cu sau după prânz și alte trei tablete înainte de, cu sau după cină.

Administrarea acetilleucinei în conformitate cu prezenta dezvoltare poate fi inițiată înainte sau după ce se constată că un subiect are un marker genetic, biochimic sau alt marker identificabil similar al RLS sau o afecțiune medicală sau boală la care este asociat RLS. Administrarea poate fi inițiată în sau în jurul momentului în care se constată că un subiect are un marker genetic, biochimic sau alt marker identificabil similar al RLS. În mod similar, administrarea poate fi inițiată la sau în jurul momentului în care un subiect este diagnosticat cu RLS.

Durata tratamentului poate fi, de exemplu, aproximativ șapte zile sau mai mult, aproximativ două săptămâni sau mai mult, aproximativ trei săptămâni sau mai mult, aproximativ o lună sau mai mult, aproximativ șase săptămâni sau mai mult, aproximativ șapte săptămâni sau mai mult sau aproximativ două luni sau mai mult. Într-un exemplu de realizare, este de aproximativ trei luni sau mai mult, aproximativ patru luni sau mai mult, aproximativ cinci luni sau mai mult sau aproximativ șase luni sau mai mult. Durata tratamentului poate fi de aproximativ 1 an sau mai mult, aproximativ 2 ani sau mai mult, aproximativ 4 ani sau mai mult, aproximativ 5 ani sau mai mult sau aproximativ 10 ani sau mai mult. Durata tratamentului poate fi durata de viață a pacientului.

Oricare și toate combinațiile de formă de dozare, cantitate de doză, regim de dozare și durată a tratamentului sunt avute în vedere și cuprinse în dezvoltare. Într-un exemplu de realizare, doza este de la aproximativ 4 g până la aproximativ 10 g pe zi, luată în una, două sau trei administrări pe zi, pentru o durată a tratamentului de aproximativ două luni sau mai mult. Într-un alt exemplu de realizare, doza este mai mare de 4 g, dar nu mai mare de 5 g pe zi, luată în una, două sau trei administrări pe zi, pentru o durată a tratamentului de aproximativ șase luni sau mai mult. Forma de dozare poate fi o formă de dozare orală solidă, în special tablete.

Compozițiile farmaceutice descrise aici pot fi utilizate ca monoterapie (de exemplu, utilizarea agentului activ singur) pentru tratarea RLS la un subiect. Alternativ, compozițiile farmaceutice pot fi utilizate ca adjuvant la, sau în combinație cu, alte terapii cunoscute, de exemplu, pentru tratarea RLS și/sau pentru tratarea unei afecțiuni medicale sau boli subiacente.

De asemenea, este furnizată o metodă de tratare a RLS sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu RLS la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda cuprinzând administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de acetilleucină sau de sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

Într-un exemplu de realizare, administrarea unei cantități eficiente terapeutic de acetilleucină sau de sare acceptabilă farmaceutic a acesteia la subiectul care are nevoie de aceasta diminuează, inhibă sau elimină unul sau mai multe simptome asociate cu RLS. Într-un exemplu de realizare, unul sau mai multe simptome sunt selectate dintre oricare sau o combinație dintre senzații ale picioarelor inferioare, mișcări periodice ale picioarelor în timpul somnului, senzații neplăcute ale picioarelor, impulsul de a se mișca, neliniște, somnolență excesivă în timpul zilei și tulburări de somn.

De asemenea, este dezvoltat un kit pentru tratarea RLS la un subiect, cuprinzând un mijloc pentru diagnosticarea sau prognosticul RLS, și acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

Kitul mai poate cuprinde soluții tampon sau soluții apoase. Kitul mai poate cuprinde instrucțiuni pentru utilizarea acetilleucinei sau a sării acceptabile farmaceutic a acesteia conform unei metode din prezenta dezvoltare.

Toate caracteristicile descrise aici (inclusiv orice revendicări, rezumat și desene însoțitoare) și/sau toate etapele oricărei metode astfel dezvoltate pot fi combinate cu oricare dintre aspectele de mai sus în orice combinație, cu excepția combinațiilor în care cel puțin unele dintre astfel de caracteristici și/sau etape se exclud reciproc.

### Exemple

#### Pacientul 1

Pacienta din acest studiu de caz a fost o femeie în vârstă de 55 de ani care prezenta slăbiciune proximală a membrelor inferioare. Ea avea o pareză flexoare a capului lent progresivă de la vârsta de 42 de ani și fusese diagnosticată (confirmată genetic) cu distrofie miotonică de tip 2. La consultul la vârsta de 55 de ani, ea nu a raportat simptome senzoriale, dar s-a plâns de un sindrom al picioarelor neliniștite în timpul nopții și în perioadele de repaus din timpul zilei, care a apărut pe parcursul ultimilor doi ani. Pre-tratamentul cu agonist dopaminergic nu a determinat ameliorarea simptomelor. Activitatea creatin-kinazei serice a fost doar ușor crescută până la 400 UI/L. Pacienta a fost evaluată folosind indicele de diagnostic RLS (RLS-DI) (a se vedea Walters și colab., Sleep Med 2003;4(2):121-132;). Scorul pacientei pe Scara Internațională de Evaluare a Sindromului Picioarelor Neliniștite (IRLS) a fost 36 și, astfel, a fost diagnosticat un RLS sever. Pacienta a început terapia cu acetyl-DL-leucină la o doză de 3 g pe zi în prima săptămână, urmată de o doză de 5 g pe zi începând din a doua săptămână. În 14 zile cu acetyl-DL-leucină, IRLS a scăzut la 26, iar după alte 5 săptămâni, IRLS a scăzut la 9. Întreruperea de 4 săptămâni a tratamentului după săptămâna 12 de tratament a crescut IRLS la 28. Reintroducerea tratamentului a redus

din nou scorul la 8 după 2 săptămâni. Continuarea tratamentului pe o perioadă mai mare de 22 de săptămâni a stabilizat scorul IRLS la 8.

#### **Pacientul 2**

Pacienta din acest studiu de caz a fost o femeie în vârstă de 72 de ani care prezenta slăbiciune proximală a membrelor inferioare. Ea avea o pareză flexoare a capului lent progresivă de la vârsta de 48 de ani și fusese diagnosticată (confirmată genetic) cu distrofie miotonică de tip 2 în urmă cu 15 ani. La consultul la vârsta de 72 de ani, ea nu a raportat simptome senzoriale, dar s-a plâns un sindrom al picioarelor neliniștite în timpul nopții și în perioadele de repaus din timpul zilei, care a apărut pe parcursul ultimilor opt ani. Pre-tratamentul cu agonist de dopamină, L-dopa, pregabalină și opioide nu a determinat o ameliorare susținută a simptomelor. Activitatea creatin-kinazei serice a fost ușor crescută la 300 UI/L. Măsurătorile fierului și toate investigațiile de laborator suplimentare au fost normale. Pacienta a fost evaluată folosind RLS-DI și IRLS al pacientei a fost de 32 și, astfel, a fost diagnosticat un RLS moderat până la sever. Pacienta a început terapia cu acetil-DL-leucină la o doză de 3 g pe zi în prima săptămână, urmată de o doză de 5 g pe zi începând din a doua săptămână. În 14 zile cu acetil-DL-leucină, IRLS a scăzut la 22, iar după alte 5 săptămâni, IRLS a scăzut la 7. Continuarea tratamentului pe mai mult de 28 de săptămâni a stabilizat scorul IRLS la 8.

#### **Pacientul 3**

Pacientul din acest studiu de caz a fost un bărbat de 73 de ani, care prezenta o slăbiciune proximală ușoară a membrelor superioare și inferioare lent progresivă de la vârsta de 50 de ani. Pacientul fusese diagnosticat (confirmat genetic) cu miopatie McArdle cu aproximativ 16 ani în urmă. La consultul la vârsta de 73 de ani, el nu a raportat niciun simptom senzorial, dar s-a plâns de o oboseală severă și de vitalitate redusă. Pacientul a raportat în continuare un sindrom al picioarelor neliniștite în timpul nopții și în perioadele de repaus din timpul zilei, care a apărut pe parcursul ultimilor 12 ani. Pre-tratamentul cu agonist de dopamină, L-dopa, pregabalină nu a determinat o ameliorare susținută a simptomelor. Activitatea creatin-kinazei serice a fost ușor crescută la 200 UI/L; totuși, pacientul a avut 5 episoade de rabdomioliză în ultimii 20 de ani. Măsurătorile repetate ale fierului și toate investigațiile de laborator suplimentare au fost normale. Pacientul a fost evaluat folosind RLS-DI și IRLS al pacientului a fost de 34 și astfel a fost diagnosticat un RLS sever. Pacientul a început terapia cu acetil-DL-leucină la o doză de 3 g pe zi în prima săptămână, urmată de o doză de 5 g pe zi începând din a doua săptămână. În 21 de zile cu acetil-DL-leucină, IRLS a scăzut la 20, iar după alte 10 săptămâni, IRLS a scăzut la 10. Continuarea tratamentului pe mai mult de 30 de săptămâni a stabilizat scorul IRLS la 10. În plus, oboseala pacientului a scăzut (Scara de severitate a oboselii: 9 (minim) la 63 (maximum)) de la 53 la 28.

#### **Pacientul 4**

Pacienta din acest studiu de caz a fost o femeie de 59 de ani care prezenta simptome de RLS și cu RLS de etiologie necunoscută. La consultul la vârsta de 59 de ani, ea nu a raportat niciun simptom senzorial, dar s-a plâns de un sindrom al picioarelor neliniștite în timpul nopții și în perioadele de repaus din timpul zilei, care a apărut în decursul ultimilor cel puțin 15 ani. Pre-tratamentul cu agonist dopaminergic, L-dopa, pregabalină nu a determinat o ameliorare susținută. Măsurătorile fierului și toate investigațiile de laborator suplimentare au fost normale. Pacienta a fost evaluată folosind RLS-DI și IRLS al pacientei a fost de 32 și, astfel, a fost diagnosticat un RLS moderat până la sever. Pacienta a început terapia cu acetil-DL-leucină la o doză de 3 g pe zi în prima săptămână, urmată de o doză de 5 g pe zi începând din a doua săptămână. În 14 zile cu acetil-DL-leucină, IRLS a scăzut la 8, iar după alte 2 săptămâni, IRLS a scăzut la 6. Continuarea tratamentului pe mai mult de 4 săptămâni a stabilizat scorul IRLS la 6.

#### **(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:**

- TATIANA BREMOVA ET AL: "Acetyl-DL-leucine in Niemann-Pick type C: A case series", NEUROLOGY, vol. 85, no. 16, 20 October 2015 (2015-10-20), pages 1368-1375, XP055390576, US ISSN: 0028-3878, DOI: 10.1212/WNL.0000000000002041
- WO-A1-2011/151685
- ROMAN SCHNIEPP ET AL: "Acetyl-DL-leucine improves gait variability in patients with cerebellar ataxia-a case series", CEREBELLUM & ATAXIAS, vol. 3, 12 April 2016 (2016-04-12), page 8, XP055390569, DOI: 10.1186/s40673-016-0046-2
- WO-A1-2019/078915

- LUIS VELÁZQUEZ-PÉREZ ET AL: "Lisuride Reduces Involuntary Periodic Leg Movements in Spinocerebellar Ataxia Type 2 Patients", THE CEREBELLUM, SPRINGER-VERLAG, NEW YORK, vol. 11, no. 4, 4 April 2012 (2012-04-04), pages 1051-1056, XP035139655, ISSN: 1473-4230, DOI: 10.1007/S12311-012-0382-6
- ALTAIR BRITO DOS SANTOS ET AL: "Treatment of sleeping disorders should be considered in clinical management of Parkinson's disease", FRONTIERS IN AGING NEUROSCIENCE, vol. 6, 9 October 2014 (2014-10-09), XP055465698, DOI: 10.3389/fnagi.2014.00273
- PORTER VERNA R ET AL: "Sleep, Cognition and Dementia", CURRENT PSYCHIATRY REPORTS, CURRENT SCIENCE, US, vol. 17, no. 12, 19 October 2015 (2015-10-19), pages 1-11, XP035604810, ISSN: 1523-3812, DOI: 10.1007/S11920-015-0631-8 [retrieved on 2015-10-19]
- MARK J. BUCHFUHRER: "Strategies for the Treatment of Restless Legs Syndrome", NEUROTHERAPEUTICS, vol. 9, no. 4, 25 August 2012 (2012-08-25) , pages 776-790, XP055588564, US ISSN: 1933-7213, DOI: 10.1007/s13311-012-0139-4
- HANNEWINCKEL ET AL: "The impact of restless legs syndrome on physical functioning in a community-dwelling population of middle-aged and elderly people", SLEEP MEDICINE, 2015, pages 399-405,

## **(57) Revendicări:**

1. Acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare într-o metodă de tratare a sindromului picioarelor neliniștite (RLS) sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu RLS la un subiect care are nevoie de aceasta, în care RLS este RLS primar.

2. Acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare conform revendicării 1, în care metoda cuprinde administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de acetilleucină sau de sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

3. Acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare conform revendicării 2, în care administrarea are loc în timp și Scara Internațională de Evaluare a Sindromului Picioarelor Neliniștite (IRLS) a subiectului este redusă cu cel puțin 10% după administrare comparativ cu o valoare de referință.

4. Acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare conform revendicării 3, în care Scara Internațională de Evaluare a Sindromului Picioarelor Neliniștite (IRLS) a subiectului este redusă cu cel puțin 50% după administrare comparativ cu valoarea de referință.

5. Acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 4, în care acetilleucina este acetyl-DL-leucină.

6. Acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 4, în care acetilleucina are un exces enantiomeric al L-enantiomerului sau al D-enantiomerului.

7. Acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 6, în care metoda cuprinde administrarea acetilleucinei la subiectul care are nevoie de aceasta într-o cantitate eficientă terapeutic de la 1 g la 15 g pe zi, de la 1 g la aproximativ 10 g pe zi, de la 1,5 g la 7 g pe zi, de la 4 g la 6 g pe zi sau de la 4 g la 5 g pe zi.

8. Acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic pentru utilizare într-o metodă de diminuare, inhibare sau eliminare a unuia sau mai multor simptome ale sindromului picioarelor neliniștite (RLS) primar la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda menționată cuprinzând administrarea la subiect a cantității eficiente terapeutic de acetilleucină sau sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

**9.** Acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic pentru utilizare conform revendicării 8, în care unul sau mai multe simptome sunt selectate dintre senzații ale picioarelor inferioare, mișcări periodice ale picioarelor în timpul somnului, senzații neplăcute ale picioarelor, impulsul de a se mișca, neliniște, somnolență în timpul zilei și tulburări ale somnului.

**10.** Acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic pentru utilizare conform revendicării 8 sau 9, în care acetilleucina este acetyl-DL-leucină.

**11.** Acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic pentru utilizare conform revendicării 8 sau 9, în care acetilleucina are un exces enantiomeric al L-enantiomerului sau al D-enantiomerului.

**12.** Acetilleucină sau o sare acceptabilă farmaceutic pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 8 la 11, în care cantitatea eficientă terapeutică este de la 1 g la 15 g pe zi, de la 1 g la 10 g pe zi, de la 1,5 g la 7 g pe zi, de la 4 g la 6 g pe zi sau de la 4 g la 5 g pe zi.