[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680051794.8

[51] Int. Cl.
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 12 月 31 日

[11] 公开号 CN 101336109A

[51] Int. Cl. (续)
A61K 31/48 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
[22] 申请日 2006.12.6
[21] 申请号 200680051794.8
[30] 优先权
[32] 2005.12.20 [33] SE [31] 0502830-3
[86] 国际申请 PCT/SE2006/050553 2006.12.6
[87] 国际公布 WO2007/073325 英 2007.6.28
[85] 进入国家阶段日期 2008.7.25
[71] 申请人 赛诺科学股份公司
地址 瑞典哥德堡
[72] 发明人 L·格罗特 J·赫德纳
K·斯滕洛夫
[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 陶家蓉
权利要求书 3 页 说明书 8 页 附图 2 页

[54] 发明名称

用于治疗和诊断下肢不宁综合征的方法与组合物

[57] 摘要

一种治疗下肢不宁综合征(RLS)的方法，所述方法包括联合给予药学有效组合量的选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物(具体是普拉克索)与可生物利用形式的铁。 还描述了相应的应用；药物组合物，其包含选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物(具体是普拉克索)、可生物利用形式的铁以及药学上可接受的载体；包装，其装有包含选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物和药学上可接受的载体的口服给予的药物组合物以及包含可生物利用形式的铁和药学上可接受的载体的口服给予的药物组合物。

1. 一种治疗下肢不宁综合征(RLS)的方法，所述方法包括联合给予药学有效组合量的选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物与可生物利用形式的铁。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂选自：左旋多巴，卡比多巴，多巴胺，多巴酚丁胺，多巴胺激动剂如罗匹尼罗、卡麦角林、普拉克索、培高利特、溴麦角环肽、罗替戈汀和麦角乙脲，多巴胺促进性 MAO-B 抑制剂如司立吉林、雷沙吉兰和沙芬胺，多巴胺再摄取抑制剂如伐诺司林(GBR 12909)、雷达法辛和 SEP 226 330，包括能够形成盐的上述化合物的药学上可接受的盐。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，所述可生物利用形式的铁包括盐或氢氧化物形式的亚铁离子。

4. 如权利要求 3 所述的方法，其特征在于，所述铁是复合的。

5. 如权利要求 4 所述的方法，其特征在于，所述铁复合剂包括糖。

6. 如权利要求 5 所述的方法，其特征在于，所述糖选自右旋糖苷、山梨糖醇、蔗糖。

7. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述盐是无机酸的盐。

8. 如权利要求 7 所述的方法，其特征在于，所述盐是盐酸盐或硫酸盐。

9. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述盐有机酸的盐。

10. 如权利要求 9 所述的方法，其特征在于，所述盐是富马酸亚铁、硫酸亚铁、葡糖酸亚铁、葡糖酸亚铁钠、己二酸亚铁。

11. 如权利要求 3 所述的方法，其特征在于，所述铁氧化物是氧化亚铁。

12. 如权利要求 1-11 中任一项所述的方法，其特征在于，所述联合给药是基本上同时给药。

13. 如权利要求 1-11 中任一项所述的方法，其特征在于，所述联合给药是依次给药。

14. 如权利要求 1-11 中任一项所述的方法，其特征在于，所述选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物的给药周期与所述可生物利用形式的铁的给药周期重叠。

15. 如权利要求 12-14 中任一项所述的方法，其特征在于，所述给药在睡觉之前 10 分钟到 10 小时开始。

16. 如权利要求 12-14 中任一项所述的方法，其特征在于，所述给药是口服和/或胃肠外给药。

17. 如权利要求 16 所述的方法，其特征在于，所述选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物是口服给予，所述可生物利用形式的铁则是肌内或胃肠外给予。

18. 如权利要求 12-17 中任一项所述的方法，其特征在于，所述方法包括给予选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物的组合物以实现缓释。

19. 如权利要求 1-18 中任一项所述的方法，其特征在于，所述 IR 给予的剂量为 0.1-2500 毫克。

20. 选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物与可生物利用形式的铁的组合在制备治疗下肢不宁综合征(RLS)的药物中的应用。

21. 如权利要求 20 所述的应用，其特征在于，所述药物选自：左旋多巴，卡比多巴，多巴胺，多巴酚丁胺，多巴胺激动剂如罗匹尼罗、卡麦角林、普拉克索、培高利特、溴麦角环肽、罗替戈汀和麦角乙脲，多巴胺促进性 MAO-B 抑制剂如司立吉林、雷沙吉兰和沙芬胺，多巴胺再摄取抑制剂如伐诺司林(GBR 12909)、雷达法辛和 SEP 226 330，包括能够形成盐的上述化合物的药学上可接受的盐。

22. 如权利要求 20 或 21 所述的应用，其特征在于，所述铁是亚铁盐或氢氧化亚铁。

23. 如权利要求 20-22 中任一项所述的应用，其特征在于，所述药物是缓释组合物的形式。

24. 如权利要求 20-22 中任一项所述的应用，其特征在于，所述药物口服给予。

25. 一种口服给予的药物组合物，其包含选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物、可生物利用形式的铁以及药学上可接受的载体。

26. 如权利要求 25 所述的口服给予的组合物，其特征在于，所述组合物为片剂、锭剂、胶囊或类似剂型。

27. 一种包装，所述包装装有：包含选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物与药学上可接受的载体的口服给予的药物组合物；和包含可生物利用形式的铁与药学上可接受的载体的口服给予的药物组合物。

28. 如权利要求 27 所述的包装，其特征在于，所述选自多巴胺周转增加剂和

多巴胺能受体兴奋剂的药物选自：左旋多巴，卡比多巴，多巴胺，多巴酚丁胺，多巴胺激动剂如罗匹尼罗、卡麦角林、普拉克索、培高利特、溴麦角环肽、罗替戈汀和麦角乙脲，多巴胺促进性 MAO-B 抑制剂如司立吉林、雷沙吉兰和沙芬胺，多巴胺再摄取抑制剂如伐诺司林(GBR 12909)、雷达法辛和 SEP 226 330，包括能够形成盐的上述化合物的药学上可接受的盐。

29. 如权利要求 27 或 28 所述的包装，其特征在于，所述可生物利用形式的铁是任选地与糖复合的无机酸或有机酸的亚铁盐形式或氧化亚铁形式。

用于治疗和诊断下肢不宁综合征的方法与组合物

发明领域

本发明涉及治疗和诊断下肢不宁综合征，包括睡眠期间周期性肢体运动的方法，以及实施该方法的方式。

发明背景

下肢不宁综合征(RLS)患者难以保持就坐或者甚至是难以保持站立。需要保持站立休息、包括有限认知刺激的活动，例如运输(车、飞机、火车等出行)或参加长时间会议、讲座、电影或其他表演变得困难或者甚至是不可能。傍晚时分或者晚上早些时候这种症状通常加剧，一部分 RLS 患者实际上在睡眠上经历极大困难，失眠成为突出的并发症。该症状对生活质量作出显著的负面影响。通常，这些症状可通过活动，例如站立、来回走动、或短暂散步得到缓解。然而，活动过后症状又恢复如初且强度增加。如果迫使 RLS 患者躺下不动，症状将继续并可导致不自觉的运动。

大多数RLS患者发生睡眠期间周期性肢体运动(PLMS)或清醒期间周期性肢体活动(PLMW)。PLMS 表现为脚部有规律的伸展、大脚趾和足踝背侧屈曲。有时，这种运动伴随着膝盖和臀部屈曲。运动持续约 0.5-5 秒，出现频率约为每 20-40 秒一次。PLMS 成串发作，每次发作持续几分钟或几小时。PLMS/PLMW 和 RLS 相互独立，但流行病学数据提示，约 90%的 RLS 患者有相当长时间发生 PLMS。然而，无 RLS 症状的患者也可在清醒期间发生 PLMS。

RLS 的临床诊断必须符合四大标准(参见：Sleep Med. 2003 年 3 月；4(2):121-32.，Walters AS，LeBrocq C，Dhar A，Hening W，Rosen R，Allen RP，Trenkwalder C；国际下肢不宁综合征研究小组(International Restless Legs Syndrome Study Group)，国际下肢不宁综合征研究小组对下肢不宁综合征评分量表的验证(Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group ratings scale for Restless Legs Syndrome))。这些标准包括：(1)感觉急需移动肢体(通常是腿，也涉及手臂或躯干)；(2)不停运动以降低感觉；(3)休息时，症状常常又出现或加剧；和(4)

存在显著的昼夜节律变化，傍晚或晚上早些时候出现 RLS 症状峰值或最严重。

一般通过患者病史和标准化问卷以及通过多导睡眠记录图评价来诊断 RLS 和 PLMS。发现国际 RLS 研究小组(IRLSSG)发明的十个问题评价量表能够评估 RLS 的严重性，用于临床评价、研究或治疗试验的目的。已提出了标准化试验如暗示固定试验和强迫固定试验来量化 RLS 或 PLM。

许多研究表明，RLS/PLMS 的基础病理生理学涉及铁和多巴胺的转运和周转机制。有人提出 RLS 中脑和体内其他流体/腔室中铁含量降低且脑中多巴胺合成减少。多巴胺是一种脑中合成的神经递质，其基本特征在于适当的中枢神经系统(CNS)功能。铁是酪氨酸羟化酶辅因子，是多巴胺代谢的限速步骤。此外，实验数据指出，铁是 CNS 区域负责运动和感觉功能的多巴胺和多巴胺受体适当跨膜转运的必需组分。缺铁，通过对多巴胺系统活性的潜在作用，构成 RLS 病理生理学机制的重要组成部分。

铁含量和利用率降低引起酪氨酸羟化酶活性或与多巴胺合成和代谢密切相关的其他机制活性降低，导致多巴胺的利用率降低。动物实验表明，结合金属(例如铁)从而降低该金属生理学利用率的物质能有效降低多巴胺和多巴胺周转。在缺铁动物中，多巴胺受体、多巴胺转运体功能和受体密度受损，同时细胞外多巴胺水平升高。RLS 患者中伴随的观察结果表明，基底神经节中多巴胺受体含量降低，脑脊液(CSF)铁蛋白降低 65%，CSF 转铁蛋白(血液和体液中的铁转运蛋白)浓度增加 3 倍，但铁蛋白和转铁蛋白的血清水平正常。这些发现证实以下假设：铁和多巴胺缺乏，尤其是在中枢神经系统水平，对于 RLS 的发生是必需的。虽然研究没那么广泛，但存在以下共识：RLS 的病理生理学原理可扩展至 PLMS/PLMW 病症，原则上类似于 RLS。该病症中频繁惊醒引起的睡眠受损以及日间功能和生活质量的相关结果是重要的特征。本申请中，将 RLS 和 PLMS/PLMW 病症合称为 RLS。

目前 RLS 可获得许多不同的治疗模式。这些治疗模式包括给予多巴胺受体激动剂、其他多巴胺能药物、苯并二氮杂䓬、阿片制剂和抗惊厥药。然而，这些药物中的一些由于不良副作用而使用受限，根据物质的不同，副作用包括：恶心、呕吐、失眠、日间镇静、认知副作用、过敏反应、过敏性休克等。某些形式的 RLS，所谓的次级 RLS 是一种例如与怀孕或末期肾病有关的病症，具体可通过治疗或消除潜在的病症/疾病来解决。在这些病例中，治疗后 RLS 显著降低或者甚至是完全缓解。

治疗的第一周或开始几个月，口服摄取左旋多巴通常能有效治疗。然而，继

续频繁使用导致发生耐药性，症状增强或者甚至是 RLS 普遍恶化。用多巴胺受体激动剂长期治疗的过程中可见类似的结果。其他频繁使用的疗法如苯并二氮杂䓬、阿片制剂、抗惊厥药都没有多巴胺药物有效且副作用普遍而导致其临床应用受限。

发明目的

由本领域上述说明可见，需要一种治疗 RLS 的改良方法。具体地说，一种新的药物治疗方式相对于目前使用的方法具有明确的优点，许多目前使用的方法不能提供有效缓解，并且其中的一些与潜在的严重副作用和限制有关。

因此，本发明的目的之一在于，提供治疗 RLS 的方法，降低和/或消除本领域已知方法的一些或所有缺陷。本发明的另一个目的是提供实施所述方法的方式。

本发明的另一个目的在于，提供用于检测患者 RLS/PLMW 和 PLMS 的存在的诊断工具以及相应的诊断方法。

通过以下发明概述、附图所示优选实施方式的描述以及所附权利要求书，本发明的其他目的将显而易见。

发明概述

根据本发明，提供了一种治疗 RLS，包括 PLMS 和 PLMW 的方法，该方法包括联合给予药学有效组合量的选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂(exciting agent)的药物与可生物利用形式的铁。意外地，联合给予这些药物比单独非相关给予相应量的选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物和相应量的可生物利用形式的铁更有效。联合给予本发明可生物利用形式的铁能有益地提高选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物的 RLS 缓解作用。药学有效量的选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物或这些药物的组合能够在一定时间段内，例如下午、傍晚、甚至是夜晚或 10 分钟到 10 小时的其他睡眠期间，消除或显著降低或抑制 RLS 的表现。

在本申请中，选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物也称为“多巴胺能药物”或“DA 药物”。而且，在本申请中，可生物利用形式的铁称为“IR”。“可生物利用形式”是指可被胃肠道粘膜吸收的形式或注射或输注后被身体利用以恢复耗竭的铁储备的形式。在本申请中，联合给予选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物和可生物利用形式的铁称为“DA 药物/IR”。“联合给予”是指以时间流逝(time-wise)方式给药，同时或几乎同时，或者依次给药。“联合给予”

包括在独立的重叠给药方案中给予 DA 药物/IR 组分。

几十年来使用多巴胺来治疗许多病症，包括 RLS。多巴胺的其他已识别和记录的适应症包括帕金森病(脑 D2 和 D3 受体)、心力衰竭和心源性休克(血管 D1 受体)。多巴胺已知治疗应用方面的最近研究参见：Goodman 和 Gilman 的《治疗药理学基础》(The Pharmacological Basis of Therapeutics)，第 10 版，Pergamon Press，纽约等，2001。

本领域已知许多对多巴胺受体起兴奋作用的药物。其化学结构各不相同。尤其适用于本发明的多巴胺和中枢神经多巴胺能作用促进剂包括：卡比多巴和左旋多巴，多巴胺，多巴酚丁胺，多巴胺激动剂如罗匹尼罗(ropinerol)、卡麦角林、普拉克索、培高利特、罗替戈汀、麦角乙脲和溴麦角环肽，多巴胺促进性 MAO-B 抑制剂如司立吉林、雷沙吉兰和沙芬胺(safinamide)，多巴胺再摄取抑制剂如伐诺司林(GBR 12909)、雷达法辛(radafaxine)和 SEP 226 330，包括能够与无机酸或有机酸形成盐的上述化合物的药学上可接受的盐和对映异构体。上述化合物的一般描述参见以下文献：Goodman 和 Gilman 的《治疗药理学基础》(The Pharmacological Basis of Therapeutics)，第 10 版，Pergamon Press，纽约，2001 和 Martindale《完全药物参考》(The Complete Drug Reference)第 34 版，Pharmaceutical Press，纽约，2005 以及本文引用的参考。在这些内容中(引入本文作为参考)，部分中使用的药物组合物被描述为多种 DA 药物。本发明包括所有不同化学结构，尤其是在仅微溶于水性溶液的盐。对于在控释 DA 药物/IR 组合物制造过程中尤其感兴趣的那些化学结构尤其如此。优选以适合选定给药途径的方式配制潜在的 DA 药物/IR 混合物。

IR 在 RLS 治疗中的阳性效果可能是因为提高了中枢神经系统中的多巴胺能活性，从而模拟上述多巴胺的作用。虽然这些假设可提供对于所述 IR 观察结果的科学上吸引人的解释，但必须强调，这不应理解为以任何方式与本发明的概念和工作原则相结合。本发明可生物利用形式的 IR 优选是与酸，更优选与有机酸形成的二价铁盐，或二价铁的氢氧化物。优选的有机酸包括抗坏血酸、天冬氨酸、富马酸、葡糖酸和琥珀酸。优选的无机酸包括盐酸和硫酸。本发明 IR 可通过与右旋糖苷、山梨糖醇和蔗糖形成复合物来稳定。尤其适用于本发明的 IR 包括：用于口服给药的胶囊、缓释胶囊、溶液剂、锭剂、糖浆剂、混悬剂、片剂(包括咀嚼片)和用于胃肠外给药的水性溶液剂形式的富马酸亚铁、硫酸亚铁、葡糖酸亚铁、葡糖酸亚铁钠、二价铁的糖复合物如铁右旋糖苷、铁山梨糖醇、铁蔗糖。适用于肌内注射给药的是水性载体中的铁山梨糖醇、铁蔗糖和铁右旋糖苷。

本发明DA药物/IR组合可通过各种途径给药，所述组合物包含几种DA与IR或几种IR与DA或几种DA与几种IR的混合物。最优选的给药途径是口服给药。本文中，可将本发明药物设计成适合通过口腔粘膜摄取，例如舌下摄取。也优选能释放本发明DA/IR药物以实现大量胃肠道吸收的制剂。关于DA和IR临床药动学的知识(参见例如：Goodman和Gilman的《治疗药物基础》，第10版，Pergamon Press，纽约，2001)适用于设计上述药物制剂。根据本发明的优选方面，口服或胃肠外给予DA药物和IR是通过同时或在很短时间内，例如1或5分钟，或以最多30分钟或2小时，甚至是12或24小时或更长时间间隔依次给予独立的药物制剂。

可使用本领域已知技术制备上述制剂；本文参考《药物剂型：片剂》(Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets)第1-3卷，H A Lieberman等编，Marcel Dekker，纽约和Basel, 1998，将其内容纳入本文作为参考。具体参考第7章(特殊片剂(Special Tablets)，J W Conine和M J Pikal)，第8章(咀嚼片，RW Mendes，O A Anaebonam和J B Daruwala)和第9章(药用锭剂；D Peters)。

根据本发明的第二优选方面，描述了一种药物组合物，其包含在RLS治疗中药学有效组合量的选自多巴胺周转增加剂和多巴胺能受体兴奋剂的药物和可生物利用形式的铁。

根据本发明的第三优选方面，描述了一种组合包装，其包含IR制剂和一些口服制剂，IR 制剂用于静脉内输注，具体是在一周或几周、或者甚至是一个月或几个月内按计划独立输注给予，口服制剂包含DA药物，以便在与IR制剂输注时间相同或重叠的时间段内重复给予，例如每天或每周。该组合包装中采用的剂型将基于常规临床研究所确定的功效数据(例如，重复IR输注共1克铁蔗糖，持续三个月，联合每天一次给予0.35毫克普拉克索。用于口服给予DA和IR的本发明组合包装的另一个例子包括含有100毫克硫酸亚铁的片剂以及含有0.35毫克普拉克索的片剂)。

如果使用短药理半衰期的DA药物，希望设计能够缓慢释放本发明DA药物/IR组合而不需要频繁给药的口服、含服或舌下药物制剂，频繁给药在睡眠期间尤其困难。该问题一种合适的解决办法是将含有DA药物/IR组合的制剂中的一种或多种组分固定在舌下区域或其附近，至少持续一段时间。这可通过使片剂、锭剂固定或保持或类似粘附于下颌一个或几个牙齿的装置，或者通过在下颌中植入钛保持装置来实现。所述保持装置也可用于容纳包封本发明DA的液体或固体药物组合物的小塑料容器，溶液由渗透压驱使从该容器渗透通过微小开口或通过微孔系统。本发明

化合物也可结合在可生物降解或非生物降解的聚合物基质中，从聚合物基质缓慢释放进入口腔。产生聚丙交酯/聚乙交酯型可生物降解的聚酯基质以实现药物活性化合物的结合和缓释的合适的技术参见L A Sanders等，J Pharmaceutical Sci. 75 (1986) 356-360 和美国专利号 3,773,919 (Boswell)。也可使用具有合适的物理性质的非生物降解型聚合物作为基质。

联合给药来治疗 RLS 的 DA 药物和 IR 的量可根据多种因素而变化，例如所用 DA 药物/IR 制剂的特定化学性质、给药途径、制剂所含成分的释放曲线、疾病严重性、个体药动学和药效学性质以及患者状态。例如，口服给予普拉克索的记录范围为每 24 小时 0.009-1 毫克。通常，考虑 0.18-0.5 毫克普拉克索的量是成人口服给药的正常范围。IR 制剂如铁蔗糖的剂量范围为 200-2000 毫克。特定 DA 药物或 IR 或 DA 药物与 IR 的组合的合适的剂量范围可通过常规实验滴定确定。

除上述本发明 DA 药物/IR 的给药方法外，也可采用胃肠外、鼻内、直肠给药。

根据本发明，DA 药物也可通过吸入，例如经口或经鼻吸入，实现有效给药。使用鼻外或鼻内装置可容易地到达鼻腔粘膜，鼻内装置适当成形并类似于上文口内和舌下给药中所述进行设计。从简单程度和患者舒适性的角度出发，包含本发明 DA 药物的经皮制剂尤其有益。在这种情况下，药物以粘膜软膏或类似形式应用于皮肤。经皮控释药物的经皮系统(提供液体或半液体药物组合物的贴片)是本领域公知的，例如用于烟碱和用于治疗循环系统疾病的药物的给药。

本发明包含 DA 药物/IR 组合的组合物和/或装置的给药节奏取决于特定的化合物、其通过粘膜或皮肤的吸收速率、各缓释制剂和/或装置的释放曲线(如果使用的话)以及类似的因素。典型地，在大多数情况下，给予 DA 药物/IR 组合必须在 RLS 症状期之前开始以实现最佳效果，例如在睡觉之前 10 分钟到 6 小时。

本发明 DA 药物/IR 组合也可与适用于治疗 RLS/PLMS 的其他药学活性化合物组合在同一种药物制剂中。

本发明 DA 药物/IR 组合也可用于诊断 RLS，区别于其他类型的睡眠紊乱病症。本发明诊断方法包括在白天/傍晚/睡觉之前或期间以剂量递增方式给予患者 DA 药物/IR 组合；给药可以是单剂量或多剂量。严重性降低和/或 RLS 事件或发作或日间睡眠减少/机敏性增加指示 RLS 的存在。

现在将参考附图所示优选实施方式更详细地解释本发明，这些实施方式是非限制性的，显示了根据国际下肢不宁综合征量表(IRLSS)评估 DA 和 IR 对各位患者 RLS 临床症状的组合效果。

附图说明

图 1 的柱状图显示了给予铁蔗糖和普拉克索后两位 RLS 患者的临床评价；

图 2 的柱状图显示了给予固定的左旋多巴和卡比多巴组合以及铁右旋糖苷后第三位 RLS 患者的临床评价。

优选实施方式的描述

实施例 1：DA 和铁蔗糖分别在三位下肢不宁症患者中的单盲、未控制的治疗研究

研究两位中度到重度 RLS/PMLS (PLM 指数(PLMI)分别为 3 和 17，IRLSS 评分分别为 30 和 28(图 1；A)，基线处)。每天一次傍晚时分给予 0.35 毫克普拉克索(二盐酸盐单水合物的形式)持续 21 天，使得 PLMI 平均从 3 降至 0，从 17 降至 2，IRLSS 评分分别从基线处的 30 降至第 21 天的 15，从 28 至 17(图 1；B)。研究期间两位患者均未出现副作用。由于仍然陈诉 RLS，一周内静注剂量 500 毫克的铁蔗糖治疗(图 1；C)。最后输注铁蔗糖之后 3 周进行评估时，两位患者均没有任何 RLS 陈诉。血清铁蛋白水平从基线处的 30/45 增至铁蔗糖输注后的 130/145 mg/dl。患者中断普拉克索治疗一周后，症状复发(普拉克索治疗一次暂停后的 IRLSS 评分分别为 14 和 18。图 1；D)。但是，未达到 IRLSS 量表基线值 30 和 28。再引入过去所用剂量的普拉克索，12 周后发现两位患者的 IRLSS 评分分别为 0 和 4(图 1；E)。

该试验清楚地表明，铁补充剂和多巴胺能药物的联合疗法能够有效降低 PLMI 和 RLS 陈诉。这种联合治疗相对于 RLS 和 PLM 陈诉对照组具有明显加合作用，强调药物、DA 和铁的组合能够产生优于药物单独使用的效果。

实施例 2：

随后的临床观察研究包括用左旋多巴和卡比多巴(Sinemet®，固定联合剂量为 100 毫克左旋多巴和 25 毫克卡比多巴)治疗期间，伴有 RLS 临床症状且诊断评价中 IRLSS 评分为 26 的患者(图 2；A)。该患者需要每天傍晚用三片联合治疗以获得可接受的症状缓解(IRLSS 评分 4。图 2；B)。然而，治疗最优化时该患者却陈诉严重的胃肠道副作用，包括恶心和呕吐。此外，治疗 2 个月后，该患者开始出现明显症状，提示症状增强，并由下午早些时候出现 RLS 症状所证实。虽然剂量降至每天傍晚一片能够消除副作用和部分增强问题，但未能充分控制 RLS 的症状(IRLSS 评

分 16。图 2;C)。因此，由于该患者具有很好的铁血状态平衡 (血清铁蛋白 85 mg/dl)，每天口服给予该患者 200 毫克铁右旋糖苷，持续 6 个月。症状显著改善，患者 RLS 完全缓解 (IRLSS 评分 0；图 2；D)，也没有增强问题。此外，还发现，可用剂量递减的多巴胺继续治疗患者，每天傍晚一片，继续缓解症状 (IRLSS 0)。中断多巴胺能治疗的尝试完全失败。中断后，症状明显复发(IRLSS 评分 15。图 2；E)。用铁右旋糖苷治疗不会引起任何患者副作用。

该试验清楚地表明，RLS 可采用铁治疗和多巴胺能治疗的联合方法来提高对 RLS 症状的控制，并且相对于以单一药物单独使用 DA，联合使用时多巴胺能药物的剂量降低。RLS 中基于 DA 和铁的联合治疗还能产生更好的 RLS 症状控制，降低给药频率和副作用的严重性。此外，控制使用单一 DA 治疗时观察的上述增强问题的能力也进一步提高。


总IRLSS评分
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
□ 患者1 ■ 患者2
30
28
15
17
0
0
14
18
0
4
A
B
C
D
E

图 1

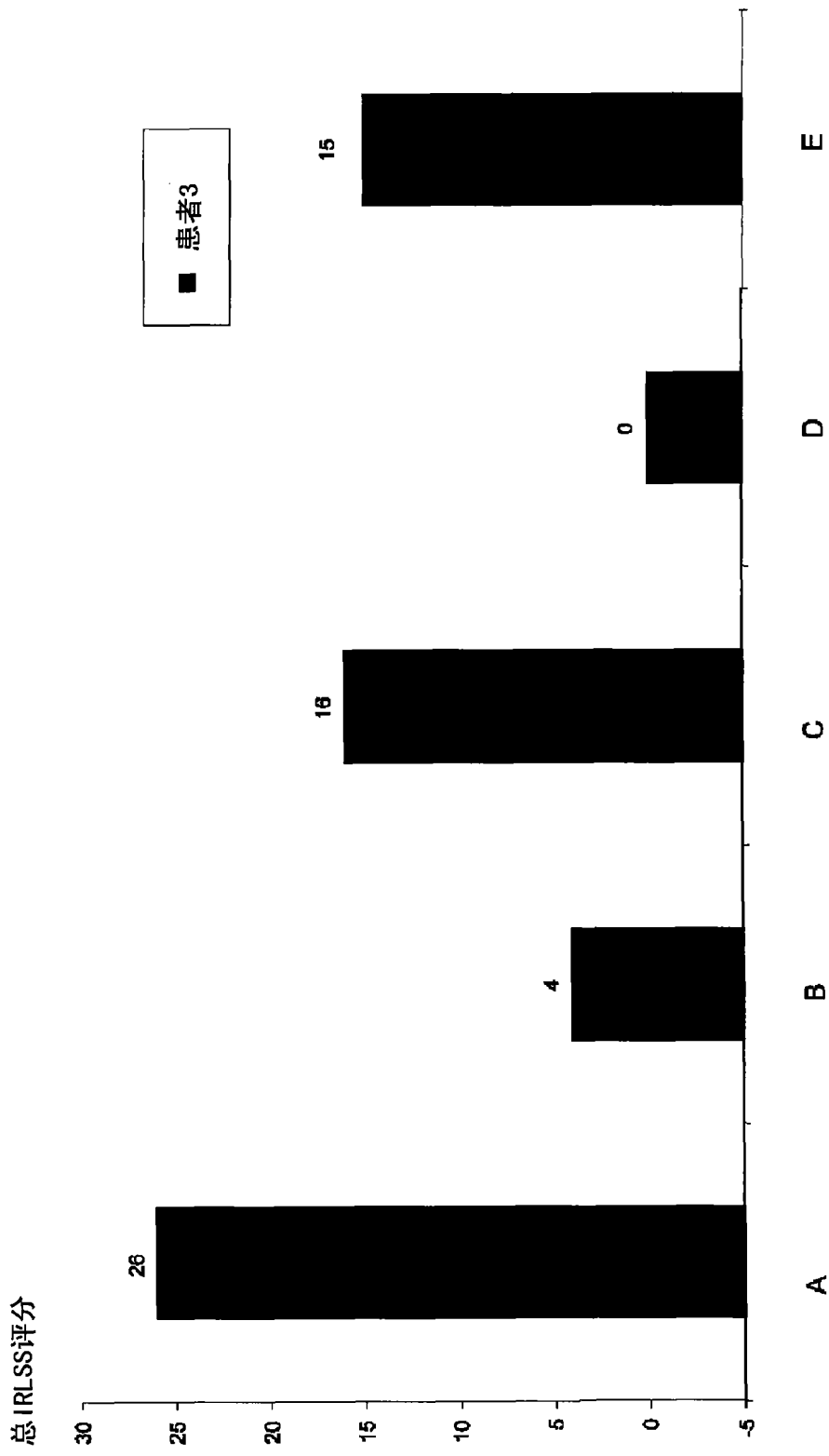


图 2