

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 441**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2019 PCT/IB2019/051214**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2019 WO19159110**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2019 E 19710788 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024 EP 3752141**

54 Título: **Acetil-leucina para su uso en el tratamiento de síndrome de las piernas inquietas**

30 Prioridad:

15.02.2018 US 201862631383 P

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

23.10.2024

73 Titular/es:

**INTRABIO LTD (100.0%)
Summit House170 Finchley Road
London NW3 6BP, GB**

72 Inventor/es:

**FACTOR, MALLORY y
STRUPP, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 983 441 T3

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

DESCRIPCIÓN

Acetil-leucina para su uso en el tratamiento de síndrome de las piernas inquietas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/631.383, presentada el 15 de febrero de 2018.

10 El síndrome de las piernas inquietas (RLS), también conocido como enfermedad de Willis-Ekborn, es un trastorno neurológico que se ha notificado que afecta a aproximadamente el 10 % de los adultos con mayor prevalencia en mujeres y ancianos. El RLS se caracteriza por una abrumadora necesidad de mover el cuerpo, normalmente acompañada de sensaciones incómodas o extrañas. Afecta más comúnmente a las piernas, particularmente entre la rodilla y el tobillo, pero puede afectar a otras zonas, tales como los brazos, el torso o incluso miembros amputados. Las sensaciones del RLS puede ir desde dolor o molestia en los músculos hasta "un picor que no se puede rascar", un "cosquilleo que no para" desagradable o incluso un "hormigueo". Las sensaciones pueden comenzar o intensificarse durante el estado de vigilia tranquilo, tal como cuando se relaja, lee, estudia o intenta dormir. Por ejemplo, sentarse o tumbarse (por ejemplo, leer, montar en avión, ver la televisión) puede desencadenar las sensaciones y la necesidad de moverse.

20 Los criterios de diagnóstico para el RLS pueden incluir la presencia de 1) una necesidad de mover las extremidades con y sin sensaciones; 2) empeoramiento durante el reposo; 3) mejora con la actividad; y 4) empeoramiento por la tarde o noche. Los síntomas del RLS pueden dificultar mucho el sueño y también pueden producirse importantes dificultades diurnas tales como somnolencia diurna excesiva, así como depresión y ansiedad. Un síntoma prevalente del RLS (pero no exclusivo del RLS) se conoce como movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (PLMS), que normalmente se produce principalmente en las extremidades inferiores y se asocia con una alteración del sueño. A menudo, los movimientos se producen aproximadamente cada 20-40 segundos y normalmente varían entre breves fasciculaciones, movimientos de sacudida o una flexión hacia arriba de los pies. A menudo, los movimientos se agrupan en episodios que duran desde unos pocos minutos hasta varias horas.

30 A menudo, las sensaciones incómodas o desagradables asociadas con el RLS se alivian temporalmente mediante el movimiento, tal como mediante movimientos arriba y abajo rápidos y continuos de la pierna y/o moviendo rápidamente las piernas acercándose y alejándose entre sí. Las sensaciones, y la necesidad de moverse, pueden volver inmediatamente después de cesar el movimiento o en un momento posterior.

35 El RLS puede comenzar a cualquier edad, incluyendo la infancia, y es una enfermedad progresiva para la mayoría de los individuos. El RLS primario se considera idiopático o sin etiología conocida. El RLS primario puede ser progresivo y empeorar con la edad. Los antecedentes familiares del RLS son habituales, lo que sugiere una relación genética o hereditaria. A menudo, el RLS en niños se diagnostica erróneamente como dolores de crecimiento. El RLS secundario está asociado habitualmente con una afección médica subyacente o con el uso de ciertos fármacos. A menudo, el RLS secundario comienza más tarde en la vida y puede estar asociado con una progresión más rápida, pero puede resolverse cuando se trata la afección subyacente. Algunos estudios han planteado la hipótesis de que la fisiopatología del RLS puede estar relacionada con anomalías en el sistema dopaminérgico y en el metabolismo del hierro.

45 La gravedad del RLS varía y puede medirse usando una o más de varias escalas. El grupo de estudio internacional del síndrome de las piernas inquietas ("IRLSSG") desarrolló una escala de clasificación ampliamente notificada conocida como escala de clasificación del grupo de estudio internacional del síndrome de las piernas inquietas ("IRLS") (<http://www.irlssg.org/>) (Walters *et al.*, Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep medicine. 1 de abril de 2003;4(2):121-32).
50 La IRLS es una escala de 10 elementos con puntuaciones que oscilan desde 0 (sin síntomas) hasta 40. Las puntuaciones >30 se consideran muy graves, las puntuaciones de 21-30 graves, las puntuaciones de 11-20 moderadas y ≤10 leves. El uso de la escala es habitual para la evaluación clínica, la investigación y los ensayos terapéuticos con RLS.

55 El RLS leve puede dar como resultado únicamente pequeñas molestias; sin embargo, el RLS grave puede tener un impacto incapacitante sobre la calidad de vida. Puede interferir con el trabajo o las actividades sociales y reducir el bienestar funcional y emocional. La alteración del sueño inducida por RLS puede conducir a funcionamiento diurno deficiente, ansiedad y depresión. Las complicaciones a largo plazo adicionales de la alteración del sueño pueden incluir acontecimientos cardiovasculares adversos. La privación del sueño y el la fatiga diurna son motivos habituales por los que los pacientes con RLS buscan tratamiento. Un objetivo principal del tratamiento de RLS es tratar los síntomas y mejorar la función, la fatiga diurna y la calidad de vida del paciente.
60

65 A menudo, el tratamiento de RLS es con levodopa o un agonista de dopamina, tal como pramipexol o ropinirol. Sin embargo, estos fármacos normalmente están asociados con efectos secundarios no deseados. Una importante complicación debida al tratamiento con el uso a largo plazo de agentes dopaminérgicos es un

empeoramiento de los síntomas inducido por fármacos conocido como potenciación. La potenciación se caracteriza por síntomas más intensos con una aparición más temprana, una latencia más corta y que pueden propagarse a otras partes del cuerpo (habitualmente los brazos, pero también el tronco y la cara). También se han notificado trastornos del control de impulsos en un porcentaje significativo de pacientes con RLS usando estos fármacos a largo plazo.

Por tanto, existe la necesidad de un tratamiento más eficaz del RLS y sus síntomas sin los efectos secundarios indeseables asociados con la farmacoterapia existente.

La presente divulgación aborda esta necesidad y describe la acetil-leucina para el tratamiento de RLS. La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas.

En un aspecto, la invención proporciona acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método de tratamiento de síndrome de las piernas inquietas (RLS) o uno o más síntomas asociados con RLS en un sujeto que lo necesita, en la que el RLS es RLS primario.

En otro aspecto, la invención proporciona acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de disminución, inhibición o eliminación de uno o más síntomas de síndrome de las piernas inquietas (RLS) primario en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar la cantidad terapéuticamente eficaz de acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al sujeto.

La acetil-leucina en forma de racemato (acetil-DL-leucina) y las sales de la misma se han usado en el tratamiento de vértigo de diversos orígenes, en particular vértigo de Ménière y vértigo de origen inflamatorio (neuritis vestibular) o tóxico. Por ejemplo, Pierre Fabre Medicament comercializa la acetil-leucina en forma de racemato como medicamento contra el vértigo con el nombre de Tanganil®. Los resultados clínicos de Tanganil® notificados por diversos autores demuestran una mejora de la sintomatología del vértigo en más del 95 % de los casos, incluyendo la desaparición de los ataques de vértigo.

La acetil-DL-leucina se ha usado en Francia para tratar el vértigo agudo desde 1957. Un estudio por FDG-μTEP en un modelo de rata de una laberintectomía unilateral aguda (Zwergal *et al.* (2016) *Brain Struct Funct*; 221(1): 159-70) mostró un efecto significativo de un enantiómero L, N-acetil-L-leucina, sobre la compensación postural mediante la activación del vestibulocerebelo y una desactivación del tálamo posterolateral (Gunther *et al.* (2015) *PLoS One*; 10(3): e0120891). Se demostró la mejora sintomática de la ataxia cerebelosa usando acetil-DL-leucina en una serie de casos con pacientes cerebelosos (Strupp *et al.* (2013) *J Neurol*; 260(10): 2556-61). Otra serie de casos no hallaron ningún beneficio (Pelz *et al.* (2015) *J Neurol*; 262(5): 1373-5). El análisis cuantitativo de la marcha demostró que la acetil-DL-leucina mejoró la variabilidad temporal de la marcha en pacientes con ataxia cerebelosa (Schniepp *et al.* (2015) *Cerebellum*; 3:8). En un estudio de un mes que implicaba a 12 pacientes con enfermedad de Niemann-Pick de tipo C (NPC), se demostró la mejora sintomática de la ataxia (Bremova *et al.* (2015) *Neurology*; 85(16): 1368-75). Además, un estudio por TEP en pacientes con ataxia a los que se les administró acetil-DL-leucina demostró un metabolismo aumentado en el mesencéfalo y el tronco encefálico inferior en pacientes que respondían al tratamiento (Becker-Bense *et al.* (2015) *Abstract EAN*). Buchfuhrer se refiere a estrategias para el tratamiento de síndrome de las piernas inquietas (Neurotherapeutics. Octubre de 2012;9(4):776-90. doi: 10.1007/s13311-012-0139-4).

Sin embargo, la acetil-leucina no se conoce para tratar el RLS. Tal como evidencian los ejemplos descritos en el presente documento, según la presente divulgación, se ha hallado que la acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede usarse en un método de tratamiento de RLS, por ejemplo, reduciendo significativamente la gravedad del RLS de un paciente.

En una realización, la presente divulgación proporciona acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método de tratamiento de RLS o uno o más síntomas asociados con RLS en un sujeto que lo necesita.

En una realización, la presente divulgación incluye acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método de tratamiento de RLS o uno o más síntomas asociados con RLS en un sujeto que lo necesita, en la que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización, se da a conocer acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método para disminuir, inhibir o eliminar uno o más síntomas asociados con RLS en un sujeto que lo necesita.

En una realización, la presente divulgación incluye acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método para disminuir, inhibir o eliminar uno o más síntomas asociados con RLS en un sujeto que lo necesita, en la que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 En otra realización de la presente divulgación, se da a conocer acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método de disminución, inhibición o eliminación de uno o más síntomas de síndrome de las piernas inquietas (RLS) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al sujeto.

10 Un "sujeto", tal como se usa en el presente documento, puede ser un vertebrado, mamífero o animal doméstico. Por tanto, las composiciones según la divulgación pueden usarse para tratar a cualquier mamífero, por ejemplo, ganado (por ejemplo, un caballo, una vaca, una oveja o un cerdo), mascotas (por ejemplo, un gato, un perro, un conejo o una cobaya), un animal de laboratorio (por ejemplo, un ratón o una rata), o pueden usarse en otras aplicaciones veterinarias. En una realización, el sujeto es un ser humano. "Sujeto" y "paciente" se usan indistintamente.

15 Tal como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "uno/a" y "el/la" incluyen la referencia en plural. Los términos "de manera aproximada" y "aproximadamente" significan que son prácticamente iguales que un número o valor al que se hace referencia, incluyendo un grado de error aceptable para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las mediciones.

20 Tal como se usa en el presente documento, debe entenderse generalmente que los términos "de manera aproximada" y "aproximadamente" abarcan \pm el 20 % de una cantidad, una frecuencia o un valor especificado. Las cantidades numéricas proporcionadas en el presente documento son aproximaciones, a menos que se indique lo contrario, lo que significa que el término "de manera aproximada" o "aproximadamente" puede inferirse cuando no se indique expresamente.

25 Los términos "administrar", "administración" o "que administra", tal como se usan en el presente documento, se refieren a (1) proporcionar, dar, dosificar y/o recetar, o bien por parte de un profesional sanitario o bien por su agente autorizado o bien bajo su dirección, una composición según la divulgación, y (2) suministrar, tomar o consumir, por parte del propio paciente o la propia persona, una composición según la divulgación.

30 Las referencias a "acetil-leucina" en todo el documento incluyen sales farmacéuticamente aceptables de la misma, incluso si no se indica expresamente.

35 La acetil-leucina puede estar en forma racémica, lo que significa que el compuesto comprende cantidades aproximadamente iguales de enantiómeros. Alternativamente, puede estar presente en un exceso enantiomérico o bien del enantiómero L o bien del enantiómero D. La acetil-leucina puede estar en una única forma enantiomérica o bien del enantiómero L o bien del enantiómero D. En una realización, la única forma enantiomérica es el enantiómero L.

40 Las formas racémicas y enantioméricas pueden obtenerse según procedimientos conocidos en la técnica.

Una "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se hace referencia en el presente documento, es cualquier preparación de sal que es apropiada para su uso en una aplicación farmacéutica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de amina, tales como N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaina, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaina, N-bencilfenetilamina, 1-para-cloro-bencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina, tris(hidroximetil)aminometano, y similares; sales de metales alcalinos, tales como litio, potasio, sodio, y similares; sales de metales alcalinotérreos, tales como bario, calcio, magnesio, y similares; sales de metales de transición, tales como zinc, aluminio, y similares; otras sales metálicas, tales como hidrogenofosfato de sodio, fosfato de disodio, y similares; ácidos minerales, tales como clorhidratos, sulfatos, y similares; y sales de ácidos orgánicos, tales como acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos, fumaratos, y similares.

55 La acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede formularse y administrarse a un sujeto según las enseñanzas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede formularse como una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede comprender acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador farmacéuticamente aceptable. La referencia a la composición farmacéutica abarca el agente activo solo (por ejemplo, acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) o en forma de una composición farmacéutica.

65 La composición farmacéutica puede tomar cualquier de varias formas diferentes dependiendo, en particular, de la manera en que va a usarse. Por tanto, por ejemplo, puede estar en forma de un polvo, un comprimido, una cápsula, un líquido, una pomada, una crema, un gel, un hidrogel, un aerosol, una pulverización, una disolución micelar, un parche transdérmico, una suspensión de liposomas o cualquier otra forma adecuada que pueda administrarse a una persona o a un animal que necesita tratamiento.

Un "portador farmacéuticamente aceptable", tal como se hace referencia en el presente documento, es cualquier compuesto conocido o combinación de compuestos conocidos que los expertos en la técnica saben que es útil para la formulación de composiciones farmacéuticas. Se apreciará que el portador de la composición farmacéutica debe ser uno que tolere el sujeto al que se le administra.

En una realización, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido y la composición puede estar en forma de un polvo o un comprimido. Un portador farmacéuticamente aceptable sólido puede incluir, pero no se limita a, una o más sustancias que también pueden actuar como agentes aromatizantes, tampones, lubricantes, estabilizadores, solubilizadores, agentes de suspensión, agentes humectantes, emulsionantes, tintes, cargas, deslizantes, adyuvantes de compresión, aglutinantes inertes, edulcorantes, conservantes, tintes, recubrimientos o agentes de disgregación de comprimidos. El portador también puede ser un material de encapsulación. En los polvos, el portador puede ser un sólido finamente dividido que está mezclado con los agentes activos finamente divididos según la invención. En los comprimidos, el agente activo puede mezclarse con un portador que tenga las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactarse en la forma y el tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos pueden contener, por ejemplo, hasta el 99 % de los agentes activos. Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico. En otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser un gel y la composición puede estar en forma de una crema o similar.

El portador puede incluir, pero no se limita a, uno o más excipientes o diluyentes. Ejemplos de tales excipientes son gelatina, goma arábiga, lactosa, celulosa microcristalina, almidón, glicolato sódico de almidón, hidrogenofosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal, y similares.

En otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser un líquido. En una realización, la composición farmacéutica está en forma de una disolución. Los portadores líquidos se usan para preparar disoluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires y composiciones presurizadas. La acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede disolverse o suspenderse en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizadores, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizadores o reguladores osmóticos. Los ejemplos adecuados de portadores líquidos para administración oral y parenteral incluyen agua (que contiene parcialmente aditivos como los anteriores, por ejemplo, derivados de celulosa, tal como disolución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (incluyendo alcoholes monohidroxilados y alcoholes polihidroxilados, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de cacahuate y aceite de coco fraccionado). Para la administración parenteral, el portador también puede ser un éster oleaginoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los portadores líquidos estériles son útiles en composiciones en forma líquida estériles para administración parenteral. El portador líquido para las composiciones presurizadas puede ser un hidrocarburo halogenado u otro propulsor farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas líquidas, que son disoluciones o suspensiones estériles, pueden utilizarse, por ejemplo, mediante inyección intramuscular, intratecal, epidural, intraperitoneal, intravenosa y subcutánea. El agente activo puede prepararse como composición sólida estéril que puede disolverse o suspenderse en el momento de administración usando agua estéril, solución salina estéril u otro medio inyectable estéril apropiado.

Las composiciones pueden administrarse por vía oral en forma de una disolución o suspensión estéril que contiene otros solutos o agentes de suspensión (por ejemplo, suficiente solución salina o glucosa para hacer que la disolución sea isotónica), sales biliares, goma arábiga, gelatina, monooleato de sorbitano, polisorbato 80 (ésteres oleato de sorbitol y sus anhídridos copolimerizados con óxido de etileno), y similares. Las composiciones también pueden administrarse por vía oral en forma de composición o bien líquida o bien sólida. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como pastillas, cápsulas, gránulos, comprimidos y polvos, y formas líquidas, tales como disoluciones, jarabes, elixires y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen disoluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Las composiciones pueden administrarse alternativamente mediante inhalación (por ejemplo, por vía intranasal). Las composiciones también pueden formularse para uso tópico. Por ejemplo, pueden aplicarse cremas o pomadas a la piel.

La acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede incorporarse dentro de un dispositivo de liberación lenta o retardada. Tales dispositivos pueden insertarse, por ejemplo, en o bajo la piel, y el medicamento puede liberarse durante semanas o incluso meses. Tales dispositivos pueden ser ventajosos cuando se requiere el tratamiento a largo plazo con acetil-leucina usada según la presente divulgación y que puede requerir una administración frecuente (por ejemplo, administración al menos diariamente).

En una realización, la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral sólida, tal como un comprimido. En los comprimidos, el agente activo puede mezclarse con un vehículo, tal como un portador farmacéuticamente aceptable, que tenga las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactarse en la forma y el tamaño deseados. Los comprimidos pueden contener hasta el 99 % en peso de los agentes activos.

Las composiciones farmacéuticas en forma de dosificación oral sólida, tales como comprimidos, pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacia. Las composiciones farmacéuticas se preparan habitualmente mezclando el agente activo con portadores farmacéuticamente aceptables convencionales.

Un comprimido puede formularse tal como se conoce en la técnica. Tanganil®, por ejemplo, incluye almidón de trigo, almidón de maíz pregelatinizado, carbonato de calcio y estearato de magnesio como excipientes. Por ejemplo, con la presente divulgación pueden emplearse los mismos excipientes o similares.

La composición de cada comprimido Tanganil® de 700 mg es la siguiente: 500 mg de acetil-DL-leucina, 88 mg de almidón de trigo, 88 mg de almidón de maíz pregelatinizado, 13 mg de carbonato de calcio y 11 mg de estearato de magnesio. Por ejemplo, con la presente divulgación pueden emplearse los mismos comprimidos.

Tal como se comentó anteriormente, la acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede formularse y administrarse como una composición farmacéutica adoptando cualquiera de varias formas diferentes. Por ejemplo, la acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede formularse como una composición farmacéutica para facilitar su administración a través de la barrera hematoencefálica. Como un ejemplo adicional, la acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede formularse como una composición farmacéutica para evitar la barrera hematoencefálica.

En una realización, la composición farmacéutica se formula para nanoadministración, por ejemplo, sistemas de fármaco-portador coloidales. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, liposomas, nanopartículas (por ejemplo, nanopartículas poliméricas, lipídicas e inorgánicas), nanogeles, dendrímeros, micelas, nanoemulsiones, polimersomas, exosomas y puntos cuánticos. Véanse, por ejemplo, Patel *et al.*, "Crossing the Blood-Brain Barrier: Recent Advances in Drug Delivery to the Brain", *CNS Drugs* 31:109-133 (2017); Kabanov *et al.*, "New Technologies for Drug Delivery across the Blood Brain Barrier", *Curr Pharm Des.*, 10(12):1355-1363 (2004); Cheng *et al.*, "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, n.º 2, págs. 324-336 (2013); Lähde *et al.* "Production of L-Leucine Nanoparticles under Various Conditions Using an Aerosol Flow Reactor Method", *Journal of Nanomaterials*, vol. 2008, ID de artículo 680897 (2008).

En una realización, la composición farmacéutica se formula para administración directa al sistema nervioso central (SNC), tal como mediante inyección o infusión. Las formulaciones para, y los métodos de, administración directa al SNC se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 9.283.181. Los ejemplos de tal administración incluyen, pero no se limitan a, intranasal, intraventricular, intratecal, intracraneal y administración a través de injerto en la mucosa nasal.

En una realización, la composición farmacéutica se formula para (y se administra mediante) administración intranasal. Véase, por ejemplo, Hanson *et al.*, "Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease", *BMC Neurosci.* 9(supl. 3):S5 (2008). En una realización, la composición farmacéutica se formula para (y se administra mediante) administración a través de un injerto en la mucosa nasal. En una realización, la composición farmacéutica se formula para (y se administra mediante) infusión o inyección intracerebroventricular. En otra realización, la composición farmacéutica se formula para (y se administra mediante) infusión o inyección intracisternal intratecal. En una realización, la composición farmacéutica se formula para (y se administra mediante) infusión o inyección lumbar intratecal.

Pueden usarse diversas técnicas incluyendo, sin limitación, inyección a través de un orificio de trepanación o una punción cisternal o lumbar, o similares, tal como se conoce en la técnica. Pueden usarse diversos dispositivos, ya sean internos (por ejemplo, implantados) o externos, para la administración tal como se conoce en la técnica, tales como bombas, catéteres, depósitos, etc. En una realización, el intervalo de administración es una vez cada dos semanas.

En una realización, el intervalo de administración es una vez cada mes. En una realización, el intervalo de administración es una vez cada dos meses. En una realización, el intervalo de administración es dos veces al mes. En una realización, el intervalo de administración es una vez cada semana. En una realización, el intervalo de administración es dos veces o varias veces a la semana. En una realización, el intervalo de administración es diariamente. En una realización, la administración es continua, tal como infusión continua.

De manera similar, la acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede administrarse en

una dosis o cantidad tal como se da a conocer en el presente documento; la dosis puede ajustarse según su vía de administración (por ejemplo, administración directa al SNC).

5 La presente divulgación describe la acetil-leucina, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo composiciones y métodos de la misma, para tratar el RLS o uno o más síntomas asociados con RLS en un sujeto que lo necesita.

10 Un "sujeto que lo necesita", tal como se usa en el presente documento, puede ser cualquier sujeto que padezca RLS o uno o más síntomas asociados con RLS, y también puede incluir cualquier sujeto o paciente que está en riesgo o se cree que está en riesgo de desarrollar RLS o uno o más síntomas asociados con RLS. El sujeto puede haber sido diagnosticado o no de RLS. Por ejemplo, el sujeto puede no tener aún un diagnóstico (clínico o de otro modo) de RLS, pero puede presentar uno o más síntomas de RLS. El sujeto puede presentar un marcador genético, bioquímico u otro identificable similar de RLS o de una afección subyacente con la que puede asociarse el RLS. Puede sospecharse que el sujeto que lo necesita padece o está en riesgo de padecer RLS.
15 Por ejemplo, el sujeto puede presentar una predisposición genética a RLS (por ejemplo, el sujeto puede tener uno o más miembros de la familia con RLS).

20 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente es cualquier cantidad que, cuando se administra a un sujeto, es la cantidad de agente necesaria para producir el efecto deseado, que, para la presente divulgación, puede ser terapéutico y/o profiláctico. La dosis puede determinarse según diversos parámetros, tales como la forma específica de acetil-leucina usada; la edad, el peso y el estado del paciente que va a tratarse; la vía de administración; y la pauta requerida. Un médico podrá determinar la vía de administración y la dosificación requeridas para cualquier paciente particular. Por ejemplo, una dosis diaria puede ser de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 225 mg por kg, desde aproximadamente 10 hasta
25 aproximadamente 150 mg por kg o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal.

30 Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" se refiere a cualquier indicio de éxito en la prevención o mejora de una lesión, patología o afección de RLS y/o la prevención o mejora de uno o más síntomas asociados con RLS, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como alivio; remisión; disminución, inhibición o eliminación de los síntomas o hacer que la lesión, patología o afección sea más tolerable al sujeto; ralentización de la tasa de degeneración o deterioro o empeoramiento del trastorno; o mejora del bienestar físico o mental del sujeto que lo necesita. El tratamiento para el RLS o uno o más síntomas asociados con RLS puede estar basado en parámetros objetivos y/o subjetivos, incluyendo, por ejemplo, los
35 resultados de examen/exámenes físico(s), examen/exámenes neurológico(s) y/o evaluación/evaluaciones psiquiátrica(s).

40 "Síndrome de las piernas inquietas" (es decir, "RLS"), tal como se usa en el presente documento, incluye cualquier forma de RLS, incluyendo RLS primario y RLS secundario. En una realización, el RLS es RLS primario. En otra realización, el RLS es RLS secundario. En una realización, el RLS es secundario a una enfermedad o afección médica. Los ejemplos de tales enfermedades o afecciones médicas incluyen deficiencia de hierro, insuficiencia renal, uremia, neuropatía periférica, venas varicosas, una enfermedad neurodegenerativa, estrés, privación del sueño, fibromialgia, hipertiroidismo o hipotiroidismo, embarazo, tabaquismo, deficiencia vitamínica (por ejemplo, deficiencia de vitamina B-12), deficiencia mineral (por ejemplo, deficiencia de magnesio),
45 amiloidosis, enfermedad de Lyme, daño de los nervios raquídeos, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren. En una realización, el RLS es secundario a un medicamento o una sustancia. Los ejemplos de tales medicamentos o sustancias incluyen alcohol, cafeína, fármacos anticonvulsivos (por ejemplo, fenitoína), antidepresivos (por ejemplo, amitriptilina, paroxetina), medicamento para la presión arterial alta (por ejemplo, bloqueadores beta), antipsicóticos y retirada de medicamento(s) (por ejemplo, fármacos vasodilatadores, sedantes, antidepresivos).
50 Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, paraparesia espástica hereditaria, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de la motoneurona (por ejemplo, parálisis bulbar progresiva (PBP), parálisis pseudobulbar, esclerosis lateral primaria (ELP), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia muscular progresiva (AMP), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Canavan, degeneración lobular frontotemporal, narcolepsia, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher y atrofia muscular espinal). En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es parkinsonismo, incluyendo parkinsonismo hereditario primario o idiopático, secundario o adquirido, y síndromes de Parkinson plus o degeneración multisistémica. En una
55 realización, la enfermedad o afección médica está asociada con una disfunción del sistema dopaminérgico, tal como pérdida de células dopaminérgicas.
60

65 Un "síntoma" asociado con RLS incluye cualquier manifestación clínica o de laboratorio asociada con RLS. A menudo, los síntomas de RLS son, pero no tienen por qué ser, manifestaciones asociadas con la enfermedad que pueden sentir u observar el sujeto. Los síntomas asociados con RLS incluyen, pero no se limitan a, sensaciones en la parte inferior de las piernas, movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño

(PLMS), sensación desagradable en las piernas, necesidad de moverse, inquietud, perturbaciones del sueño, somnolencia diurna excesiva, y similares.

5 En una realización, la acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se usa en un método para disminuir, inhibir o eliminar uno o más síntomas asociados con RLS en un sujeto que lo necesita. El método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una realización, el uno o más síntomas se eligen de uno cualquiera o una combinación de sensaciones en la parte inferior de las piernas, movimientos periódicos de las
10 piernas durante el sueño, sensaciones desagradables en las piernas, necesidad de moverse, inquietud, somnolencia diurna excesiva y perturbaciones del sueño.

15 La gravedad del RLS o uno o más síntomas de RLS puede evaluarse, por ejemplo, usando una escala, un índice, una clasificación o una puntuación conocido. Por ejemplo, la escala, el índice, la clasificación, la puntuación u otra prueba adecuada puede corresponder a la gravedad del RLS en general o a la gravedad de uno o más síntomas asociados con RLS. En una realización, el tratamiento descrito en el presente documento mejora una evaluación de este tipo desde un valor o grado característico de un sujeto sintomático hasta un valor o grado característico de un sujeto asintomático. En una realización, el tratamiento descrito en el presente documento mejora una evaluación de este tipo en comparación con un nivel inicial. El nivel inicial puede ser, por ejemplo, el estado del sujeto antes de iniciar cualquier tratamiento para el RLS o antes de iniciar el tratamiento
20 para el RLS con acetil-leucina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Alternativamente, el nivel inicial puede ser, por ejemplo, el estado del sujeto después de un cierto periodo de tiempo en tratamiento para el RLS.

25 En una realización, el tratamiento con acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como se describe en el presente documento, disminuye la escala de clasificación del grupo de estudio internacional del síndrome de las piernas inquietas ("IRLS") del sujeto en comparación con un nivel inicial. En una realización, la IRLS se reduce en comparación con el nivel inicial en al menos el 10 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 % o al menos el 50 %. En una realización, la IRLS se reduce en al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 % o el 100 %.

30 En una realización, la acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede administrarse, por ejemplo, a una dosis que oscila entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 15 g al día o que oscila entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 10 g al día, tal como que oscila entre aproximadamente 1,5 g y aproximadamente 10 g al día, opcionalmente por vía oral en forma sólida u oral en forma líquida. La acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede administrarse, por ejemplo, a una dosis según la de Tanganil®, que se receta a adultos a una dosis de 1,5 g a 2 g al día, 3-4 comprimidos en dos dosis, por la mañana y por la tarde.

40 Si se administra un enantiómero, las dosis pueden reducirse por consiguiente. Por ejemplo, si se administra únicamente acetil-L-leucina o únicamente acetil-D-leucina, la dosis puede oscilar entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 15 g al día, oscilar entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 10 g al día u oscilar entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 5 g al día, tal como entre aproximadamente 0,75 g y aproximadamente 5 g al día.

45 En una realización, la dosis administrada oscila entre aproximadamente 1 g y aproximadamente 15 g al día, entre aproximadamente 1 g y aproximadamente 10 g al día o entre aproximadamente 1,5 g y aproximadamente 7 g al día. Puede ser de desde aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 g hasta aproximadamente 15 g al día. Puede ser de desde aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 g hasta aproximadamente 10 g al día. Puede ser de más de aproximadamente 1,5 g al día, pero menos de aproximadamente 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9,
50 8, 7, 6 ó 5 g al día. En una realización, la dosis oscila entre aproximadamente 4 g y aproximadamente 6 g al día. En una realización, la dosis oscila entre aproximadamente 4 g y aproximadamente 5 g al día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 4,5 g al día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 5 g al día. En una realización, estas dosis se administran en una forma de dosificación oral sólida, en particular comprimidos. En otra realización, estas dosis son para la acetil-leucina cuando está en su forma racémica. Las dosis para la acetil-leucina cuando está presente un exceso enantiomérico pueden ser inferiores a las mencionadas en este caso, por ejemplo, aproximadamente el 50 % inferiores. Por tanto, la presente divulgación también abarca explícitamente los intervalos de dosis mencionados anteriormente cuando se reducen a la mitad.

60 En una realización, la dosis diaria total puede dividirse en múltiples administraciones, es decir, la administración puede producirse dos o más veces al día para lograr la dosis diaria total. Como un ejemplo, el número de comprimidos requerido para proporcionar la dosis diaria total de acetil-leucina puede dividirse en dos administraciones (por ejemplo, por la mañana y por la tarde) o tres administraciones (por ejemplo, por la mañana, al mediodía y por la tarde). Cada dosis puede administrarse adecuadamente con o sin alimentos. Por ejemplo, la acetil-leucina puede dosificarse aproximadamente 1 o aproximadamente 2 horas antes de las comidas, tal como al menos aproximadamente 20 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente
65 40 minutos o al menos aproximadamente 1 hora antes de las comidas, o puede dosificarse aproximadamente 1,

aproximadamente 2 o aproximadamente 3 horas después de las comidas, tal como esperar al menos aproximadamente 20 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 1,5 horas, al menos aproximadamente 2 horas o al menos aproximadamente 2,5 horas después de las comidas. Por ejemplo, una dosis diaria total de 4,5 g de acetil-DL-leucina puede administrarse como tres comprimidos Tanganil® (o equivalente) antes de, con o después del desayuno, tres comprimidos adicionales antes de, con o después del almuerzo y tres comprimidos adicionales antes de, con o después de la cena.

La administración de acetil-leucina según la presente divulgación puede iniciarse antes o después de que se halle que un sujeto presenta un marcador genético, bioquímico u otro identificable similar de RLS o una afección médica o enfermedad con la que se asocia el RLS. La administración puede iniciarse en o aproximadamente en el momento en que se halla que un sujeto presenta un marcador genético, bioquímico u otro identificable similar de RLS. De manera similar, la administración puede iniciarse en o aproximadamente en el momento en que a un sujeto se le ha diagnosticado RLS.

La duración del tratamiento puede ser de, por ejemplo, aproximadamente siete días o más, aproximadamente dos semanas o más, aproximadamente tres semanas o más, aproximadamente un mes o más, aproximadamente seis semanas o más, aproximadamente siete semanas o más o aproximadamente dos meses o más. En una realización, es de aproximadamente tres meses o más, aproximadamente cuatro meses o más, aproximadamente cinco meses o más o aproximadamente seis meses o más. La duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 1 año o más, aproximadamente 2 años o más, aproximadamente 4 años o más, aproximadamente 5 años o más o aproximadamente 10 años o más. La duración del tratamiento puede ser durante toda la vida del paciente.

La divulgación prevé y abarca todas y cada una de las combinaciones de forma de dosificación, cantidad de dosis, pauta posológica y duración del tratamiento. En una realización, la dosis es de desde aproximadamente 4 g hasta aproximadamente 10 g al día, tomada en una, dos o tres administraciones al día, durante una duración del tratamiento de aproximadamente dos meses o más. En otra realización, la dosis es de más de 4 g pero no más de 5 g al día, tomada en una, dos o tres administraciones al día, durante una duración del tratamiento de aproximadamente seis meses o más. La forma de dosificación puede ser una forma de dosificación oral sólida, en particular comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden usarse como monoterapia (por ejemplo, uso del agente activo solo) para tratar el RLS en un sujeto. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden usarse como complemento a, o en combinación con, otras terapias conocidas, por ejemplo, para tratar el RLS y/o para tratar una enfermedad o afección médica subyacente.

También se proporciona un método de tratamiento de RLS o uno o más síntomas asociados con RLS en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al sujeto.

En una realización, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al sujeto que lo necesita disminuye, inhibe o elimina uno o más síntomas asociados con RLS. En una realización, el uno o más síntomas se eligen de uno cualquiera o una combinación de sensaciones en la parte inferior de las piernas, movimientos periódicos de las piernas durante el sueño, sensaciones desagradables en las piernas, necesidad de moverse, inquietud, somnolencia diurna excesiva y perturbaciones del sueño.

También se da a conocer un kit para tratar el RLS en a sujeto, que comprende un medio para el diagnóstico o pronóstico del RLS y acetil-leucina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El kit puede comprender además tampones o disoluciones acuosas. El kit puede comprender además instrucciones para usar la acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, según un método de la presente divulgación.

Todas las características descritas en el presente documento (incluyendo cualquier reivindicación, resumen y dibujo adjunto) y/o todas las etapas de cualquier método dado a conocer de ese modo pueden combinarse con cualquiera de los aspectos anteriores en cualquier combinación, excepto combinaciones en las que al menos algunas de tales características y/o etapas sean mutuamente exclusivas.

Ejemplos

Paciente 1

El paciente en este estudio de caso fue una mujer de 55 años que mostraba debilidad proximal de la extremidad inferior. Padecía paresia del flexor de la cabeza lentamente progresiva desde los 42 años y se le había

diagnosticado (confirmado genéticamente) distrofia miotónica de tipo 2. Tras la consulta a los 55 años, no notificó ningún síntoma sensorial, pero se quejaba de un síndrome de las piernas inquietas por la noche y durante los periodos de reposo del día, que se producía a lo largo de los últimos dos años. El pretratamiento con agonista de dopamina no produjo alivio de los síntomas. La actividad creatina cinasa sérica se elevó sólo ligeramente hasta 400 UI/l. Se evaluó a la paciente usando el índice de diagnóstico de RLS (RLS-DI) (véase Walters *et al.*, Sleep Med 2003;4(2):121-132). La puntuación de escala de clasificación internacional del síndrome de las piernas inquietas (IRLS) de la paciente fue de 36 y, por tanto, se le diagnosticó un RLS grave. La paciente inició la terapia con acetil-DL-leucina a una dosis de 3 g al día durante la primera semana, seguido de una dosis de 5 g al día desde la segunda semana en adelante. En el plazo de 14 días con acetil-DL-leucina, la IRLS disminuyó hasta 26, y después de otras 5 semanas, la IRLS disminuyó hasta 9. La interrupción de 4 semanas del tratamiento después de la semana 12 del tratamiento aumentó la IRLS hasta 28. La reintroducción del tratamiento volvió a disminuir la puntuación hasta 8 después de 2 semanas. La continuación del tratamiento durante más de 22 semanas estabilizó la puntuación de IRLS en 8.

15 Paciente 2

El paciente en este estudio de caso fue una mujer de 72 años que mostraba debilidad proximal de la extremidad inferior. Padecía paresia del flexor de la cabeza lentamente progresiva desde los 48 años y se le había diagnosticado (confirmado genéticamente) distrofia miotónica de tipo 2 hace 15 años. Tras la consulta a los 72 años, no notificó ningún síntoma sensorial, pero se quejaba de un síndrome de las piernas inquietas por la noche y durante los periodos de reposo del día, que se producía a lo largo de los últimos ocho años. El pretratamiento con agonista de dopamina, L-dopa, pregabalina y opioides no produjo alivio sostenido de los síntomas. La actividad creatina cinasa sérica se elevó ligeramente hasta 300 UI/l. Las mediciones de hierro y todas las investigaciones de laboratorio adicionales fueron normales. Se evaluó a la paciente usando el RLS-DI y la IRLS de la paciente fue de 32 y, por tanto, se le diagnosticó un RLS de moderado a grave. La paciente inició la terapia con acetil-DL-leucina a una dosis de 3 g al día durante la primera semana, seguido de una dosis de 5 g al día desde la segunda semana en adelante. En el plazo de 14 días con acetil-DL-leucina, la IRLS disminuyó hasta 22, y después de otras 5 semanas, la IRLS disminuyó hasta 7. La continuación del tratamiento durante más de 28 semanas estabilizó la puntuación de IRLS en 8.

30 Paciente 3

El paciente en este estudio de caso fue un hombre de 73 años que mostraba debilidad proximal leve de las extremidades superiores e inferiores lentamente progresiva desde los 50 años. Al paciente se le había diagnosticado (confirmado genéticamente) miopatía de McArdle hace aproximadamente 16 años. Tras la consulta a los 73 años, no notificó ningún síntoma sensorial, pero se quejaba de una fatiga grave y estamina reducida. El paciente notificó además un síndrome de las piernas inquietas por la noche y durante los periodos de reposo del día, que se producía a lo largo de los últimos 12 años. El pretratamiento con agonista de dopamina, L-dopa, pregabalina no produjo alivio sostenido de los síntomas. La actividad creatina cinasa sérica se elevó ligeramente hasta 200 UI/l; sin embargo, el paciente tuvo 5 episodios de rabdomiólisis durante los últimos 20 años. Las mediciones de hierro repetidas y todas las investigaciones de laboratorio adicionales fueron normales. Se evaluó al paciente usando el RLS-DI y la IRLS del paciente fue de 34 y, por tanto, se le diagnosticó un RLS grave. El paciente inició la terapia con acetil-DL-leucina a una dosis de 3 g al día durante la primera semana, seguido de una dosis de 5 g al día desde la segunda semana en adelante. En el plazo de 21 días con acetil-DL-leucina, la IRLS disminuyó hasta 20, y después de otras 10 semanas, la IRLS disminuyó hasta 10. La continuación del tratamiento durante más de 30 semanas estabilizó la puntuación de IRLS en 10. Además, disminuyó la fatiga del paciente (escala de gravedad de la fatiga: de 9 (mínimo) a 63 (máximo)) desde 53 hasta 28.

50 Paciente 4

El paciente en este estudio de caso fue una mujer de 59 años que mostraba síntomas de RLS y con RLS de etiología desconocida. Tras la consulta a los 59 años, no notificó ningún síntoma sensorial, pero se quejaba de un síndrome de las piernas inquietas por la noche y durante los periodos de reposo del día, que se producía a lo largo de al menos 15 años. El pretratamiento con agonista de dopamina, L-dopa, pregabalina no produjo alivio sostenido de los síntomas. Las mediciones de hierro y todas las investigaciones de laboratorio adicionales fueron normales. Se evaluó a la paciente usando el RLS-DI y la IRLS de la paciente fue de 32 y, por tanto, se le diagnosticó un RLS de moderado a grave. La paciente inició la terapia con acetil-DL-leucina a una dosis de 3 g al día durante la primera semana, seguido de una dosis de 5 g al día desde la segunda semana en adelante. En el plazo de 14 días con acetil-DL-leucina, la IRLS disminuyó hasta 8, y después de otras 2 semanas, la IRLS disminuyó hasta 6. La continuación del tratamiento durante más de 4 semanas estabilizó la puntuación de IRLS en 6.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Acetil-leucina, o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método de tratamiento de síndrome de las piernas inquietas (RLS) o uno o más síntomas asociados con RLS en un sujeto que lo necesita, en la que el RLS es RLS primario.
- 10 2. Acetil-leucina, o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según la reivindicación 1, en la que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 3. Acetil-leucina, o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según la reivindicación 2, en la que la administración se produce a lo largo del tiempo y la escala internacional de clasificación del síndrome de las piernas inquietas (IRLS) del sujeto se reduce en al menos el 10 % después de la administración en comparación con un nivel inicial.
- 20 4. Acetil-leucina, o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según la reivindicación 3, en la que la escala internacional de clasificación del síndrome de las piernas inquietas (IRLS) del sujeto se reduce en al menos el 50 % después de la administración en comparación con el nivel inicial.
- 25 5. Acetil-leucina, o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la acetil-leucina es acetil-DL-leucina.
- 30 6. Acetil-leucina, o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la acetil-leucina tiene un exceso enantiomérico del enantiómero L o del enantiómero D.
- 35 7. Acetil-leucina, o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el método comprende administrar la acetil-leucina al sujeto que lo necesita en una cantidad terapéuticamente eficaz de 1 g a 15 g al día, de 1 g a aproximadamente 10 g al día, de 1,5 g a 7 g al día, de 4 g a 6 g al día o de 4 g a 5 g al día.
- 40 8. Acetil-leucina, o sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de disminución, inhibición o eliminación de uno o más síntomas de síndrome de las piernas inquietas (RLS) primario en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar la cantidad terapéuticamente eficaz de acetil-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al sujeto.
- 45 9. Acetil-leucina, o sal farmacéuticamente aceptable, para su uso según la reivindicación 8, en la que el uno o más síntomas se eligen de sensaciones en la parte inferior de las piernas, movimientos periódicos de las piernas durante el sueño, sensaciones desagradables en las piernas, necesidad de moverse, inquietud, somnolencia diurna y perturbaciones del sueño.
- 50 10. Acetil-leucina, o sal farmacéuticamente aceptable, para su uso según la reivindicación 8 ó 9, en la que la acetil-leucina es acetil-DL-leucina.
11. Acetil-leucina, o sal farmacéuticamente aceptable, para su uso según la reivindicación 8 ó 9, en la que la acetil-leucina tiene un exceso enantiomérico del enantiómero L o del enantiómero D.
12. Acetil-leucina, o sal farmacéuticamente aceptable, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de 1 g a 15 g al día, de 1 g a 10 g al día, de 1,5 g a 7 g al día, de 4 g a 6 g al día o de 4 g a 5 g al día.