



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101442997 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 14

(21) 申请号 200780011792. 0 8.
(22) 申请日 2007. 03. 30 CN 1243439 A, 2000. 02. 02, 权利要求 1.
CN 1303286 A, 2001. 07. 11, 权利要求 1.
(30) 优先权数据
60/788, 617 2006. 04. 03 US 审查员 康旭亮
(85) PCT申请进入国家阶段日
2008. 10. 06
(86) PCT申请的申请数据
PCT/US2007/008261 2007. 03. 30
(87) PCT申请的公布数据
W02007/117431 EN 2007. 10. 18
(73) 专利权人 泰华制药工业有限公司
地址 以色列佩塔迪克瓦
(72) 发明人 埃朗·布拉歌 鲁斯·莱威
(74) 专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限公司 31224
代理人 刘粉宝
(51) Int. Cl.
A61K 31/135 (2006. 01)
(56) 对比文件
CN 101032474 A, 2007. 09. 12, 权利要求 1, 权利要求书 2 页 说明书 25 页

(54) 发明名称

雷沙吉兰用于治疗多动腿综合征

(57) 摘要

本发明提供施用一定剂量的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或其药学可接受的盐治疗多动腿综合征的方法。

1. R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或其药学可接受的盐在制备片剂药物组合物中的用途, 该片剂药物组合物用于治疗或减缓患者的多动腿综合征症状, 其特征在于, 所述片剂药物组合物包括给药剂量的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或其药学可接受的盐以及药学可接受的载体, 所述的症状是腿部麻刺感, 腿部痛性痉挛, 腿部疼痛或腿部多动。

2. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中, 所述的多动腿综合征症状通过 IRLS 等级量表确定且所述的患者 IRLS 等级量表分数与基线相比减少。

3. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中, 所述 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或其药学可接受的盐的给药剂量范围是每天 0.01mg 至 20mg。

4. 根据权利要求 2 所述的用途, 其中, 所述 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或其药学可接受的盐的给药剂量范围是每天 0.01mg 至 20mg。

5. 根据权利要求 3 所述的用途, 其中, 所述 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或其药学可接受的盐的给药剂量范围是每天 0.5mg 至 5mg。

6. 根据权利要求 4 所述的用途, 其中, 所述 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或其药学可接受的盐的给药剂量范围是每天 0.5mg 至 5mg。

7. 根据权利要求 1-6 中的任一项所述的用途, 其中, 所述片剂药物组合物适合于一天 1 到 4 次给药至患者。

8. 根据权利要求 7 所述的用途, 其中, 所述片剂药物组合物适合于每天一次给药至患者。

9. 根据权利要求 7 所述的用途, 其中, 所述片剂药物组合物还适合于作为傍晚剂量在患者睡前 1 到 3 小时给药至患者。

10. 根据权利要求 9 所述的用途, 其中, 所述片剂药物组合物还适合作为第二剂量在施用傍晚给药剂量前 3 到 7 小时给药至患者。

11. 根据权利要求 1-6 中的任一项所述的用途, 其中, 所述片剂形式的药物组合物适合于以间隔期是 3 到 7 小时给药至患者。

12. 根据权利要求 1-6 中的任一项所述的用途, 其中, 所述片剂药物组合物包含 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满的药学可接受的盐。

13. 根据权利要求 7 所述的用途, 其中, 所述片剂药物组合物包含 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满的药学可接受的盐。

14. 根据权利要求 8-10 中的任一项所述的用途, 其中, 所述片剂药物组合物包含 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满的药学可接受的盐。

15. 根据权利要求 11 所述的用途, 其中, 所述片剂药物组合物包含 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满的药学可接受的盐。

16. 根据权利要求 12 所述的用途, 其中, 所述的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满的药学可接受的盐是 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满的甲磺酸盐。

17. 根据权利要求 13 所述的用途, 其中, 所述的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满的药学可接受的盐是 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满的甲磺酸盐。

18. 根据权利要求 14 所述的用途, 其中, 所述的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满的药学可接受的盐是 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满的甲磺酸盐。

19. 根据权利要求 15 所述的用途, 其中, 所述的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满的药学可

接受的盐是 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满的甲磺酸盐。

20. 根据权利要求 16-19 中的任一项所述的用途,其中,所述的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满甲磺酸盐的治疗有效剂量是每天 1.66mg。

21. 根据权利要求 1-6,8-10,13 或 15-19 中的任一项所述的用途,其中,所述患者以前被诊断并治疗多动腿综合征,并发展成增强的症状。

22. 根据权利要求 7 所述的用途,其中,所述患者以前被诊断并治疗多动腿综合征,并发展成增强的症状。

23. 根据权利要求 11 所述的用途,其中,所述患者以前被诊断并治疗多动腿综合征,并发展成增强的症状。

24. 根据权利要求 12 所述的用途,其中,所述患者以前被诊断并治疗多动腿综合征,并发展成增强的症状。

25. 根据权利要求 14 所述的用途,其中,所述患者以前被诊断并治疗多动腿综合征,并发展成增强的症状。

26. 根据权利要求 20 所述的用途,其中,所述患者以前被诊断并治疗多动腿综合征,并发展成增强的症状。

雷沙吉兰用于治疗多动腿综合征

[0001] 本发明参考多种不同的出版物,已公开的专利申请书及已公开的专利。据此本发明将这些完整公开的出版物整合综述,以便更全面的描述本发明在本领域所处的技术状态。

[0002] 发明背景

[0003] 多动腿综合征(“RLS”,又名埃克包姆综合征)是一种神经系统疾病,具体表现为有一种不可抵抗的冲动迫使患者活动腿,通常由休息时腿部出现不舒服或令人不愉快的感觉而引起。短暂的移动腿可减轻这种不适感。(Jones et al., Restless Legs Syndrome-A Review, Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., Dec. 1997, 14(6):430-2)。

[0004] 这种不适感发生于安静时,因此在傍晚和夜间症状更为严重。RLS常导致静止困难或失眠,这就导致患者感觉白天疲乏或疲劳。RLS可引起患者在睡眠时和有时在觉醒时四肢无意识的抽搐。由于这些症状的本质特征,RLS是引起睡眠障碍如睡眠干扰和不眠症的最普遍的原因之一。(Fox, G. N., Restless Legs Syndrome, American Family Physician, Jan. 1986, 33(1):147-52)

[0005] RLS可发生在任何一个年龄,但当患者成长后更频繁发作。(Thorpy J. Michael-New Paradigms in the treatment of restless legs syndrome. Neurology 2005; 64:S28-S33)全世界约有8%的人患有多动腿综合征。(见, rls.org/)

[0006] 至少有80%的RLS患者经历了周期性腿部活动(PLMs),刻板的(stereotyped),腿部反复弯曲活动,当患者熟睡时或躺下休息时,这些症状大约每5-90秒发作一次。(Hening A Wayne et al. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. Sleep 2004, 27:560-583.)这种腿部的不适感觉和PLMs会极大的干扰睡眠(进入睡眠和熟睡)。这可导致白天睡眠过多,抑郁和焦虑,并可对生活质量产生显著的消极影响。

[0007] 对RLS的治疗是困难的,且常需要尝试不同的药物和服用药物的剂量。(The Merck Manual, 17th Ed. 1999, 1416)RLS的最基本的药物治疗主要采用两种药物:多巴胺能药和阿片类药物。(Restless Legs Syndrome Foundation, Inc. Medical Bulletin, April 2004, pg. 15)。

[0008] 几乎所有的RLS患者对多巴胺前体左旋多巴(L-dopa)表现出至少一种初始积极的治疗有效(要么单独服用左旋多巴要么联合服用多巴脱羧酶抑制剂如卡比多巴),左旋多巴所用的剂量比那些用于治疗帕金森病的剂量要低的多。(Montplaisir J. et al., Restless Legs Syndrome and Periodic Movements in Sleep: Physiopathology and Treatment with L-dopa, Clin. Neuropharmacol., 1986, 9(5):456-463)然而这种初始反应一般不能维持。左旋多巴治疗的缺点在于,实际上多数患者服用左旋多巴的药效逐渐变弱,和/或RLS的问题被转换到早晨(反弹),或由于在白天发作而导致障碍的严重化(增强)。(Guilleminault C. et al., Dopaminergic Treatment of Restless Legs and Rebound Phenomenon, Neurology, 1993, 43(2):445; and Allen R. P., Augmentation of the Restless Legs Syndrome with Carbidopa/Levodopa, Sleep, 1996, 19(3):205-213)。

[0009] 多巴胺受体激动剂如培高利特和普拉克索,商品名为 Mirapex[由 Boehringer Ingelheim 制药公司提供, Ridgefield, CT],可提供已为大家接收的有效的治疗 RLS。然而它们已被报道会引起较多的副作用。(Dooley M. et al., Pramipexole :A Review of Its Use in the Management of Early and Advanced Parkinson' s Disease, Drugs Aging, June 1998, 12(6) :495-514 ;and Silber M.H. et al., Pergolide in the Management of Restless Legs Syndrome :An Extended Study, Sleep, 1991, 20(10) :878-882) 实际上,所有多巴胺激动剂可用于治疗 RLS 但伴随有消极的方面是因为,通常在开始时由于给药剂量,它们导致副作用如恶心,呕吐,头晕,低血压,便秘或失眠。(Medical Bulletin, infra at pg. 17)。

[0010] 阿片制剂也是有效的抗 RLS 的药物,尽管通常需服用相对高的剂量。(Walters, A. S. et al., Successful Treatment of the Idiopathic Restless Legs Syndrome in a Randomized Double-Blind Trial of Oxycodone Versus Placebo, Sleep, 1993, 16(4) :327-332) 然而,由于其具有上瘾和渐进性耐受的风险,这些化合物充其量适合于在有限范围内治疗应用。

[0011] 苯二氮杂卓类如氯硝西洋和抗惊厥药如加巴喷丁和卡马西平也显示出能减缓 RLS 症状。(Medical Bulletin, infra at pg. 19) 然而,它们导致的与上述治疗相似的副作用限制了它们的使用。服用氯氮卓的副作用是上瘾和白天镇静,氯氮卓不能阻止活动,仅能阻止唤醒。(Id.) 抗惊厥药治疗需要服用高剂量。而且,抗惊厥药被认为不能解决所有范围的 RLS 致病因素。(Telstad W. et al., Treatment of the Restless Legs Syndrome with Carbamazepine ;A Double Blind Study, Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.), 1984, 288(6415) :444-446)。

[0012] 丙戊酸盐也显示出对 RLS 有效,但使体重增加的副作用限制了它的使用。(Dinesin H. et al., Weight Gain During Treatment With Valproate, Acta. Neurol. Scan., 1984, 70(2) :65-69)。

[0013] 可乐定,最初用作抗高血压药和缩瞳药,也被检测出对治疗 RLS 有效。虽然人们发现它会减少催眠潜伏期,但它在睡眠期间不影响睡眠质量,醒来的频率或周期性腿活动。考虑到许多有效的化合物适用于单一治疗,除了在限定的情况下,可乐定目前不被推荐作为治疗的替换形式。(U. S. 专利申请号 No. 2001/0053777, 公开日 December 20, 2001)。

[0014] 因此,有需要给患有 RLS 的个体提供有效的有选择性的治疗和相关的治疗方法选项。更显著地,需要一种不会诱发现有的 RLS 治疗中观察到的副作用的治疗。

发明内容

[0015] 本发明是提供一种治疗患有多动腿综合征患者的方法,包括给患者施用一定剂量的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或其药学可接受的盐,从而有效的治疗患者。

[0016] 本发明也提供一种减缓患有多动腿综合征患者的多动腿综合征症状的方法,包括给患者施用一定剂量的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或其药学可接受的盐,从而有效的减缓患者多动腿综合征的症状。

[0017] 本发明也提供一种药物组合物,包括单位剂型的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或其药学可接受的盐,并包括培高利特,普拉克索,羟考酮,氯硝西洋,卡马西平,加巴喷丁,丙

戊酸盐,罗匹尼罗或可乐定中的至少一种。

[0018] 本发明也提供一种用于治疗或减缓多动腿综合征症状的药物组合物,包括治疗有效剂量的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基苄满或其药学可接受的盐及药学可接受的载体。

[0019] 本发明也提供将 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基苄满或其药学可接受的盐制备成药剂用于治疗或减缓多动腿综合征症状的用途。

[0020] 发明详述

[0021] 本发明提供一种治疗患有多动腿综合征患者的方法,包括给患者施用一定剂量的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基苄满或其药学可接受的盐,从而有效的治疗患者。

[0022] 本发明也提供一种减缓患有多动腿综合征患者的多动腿综合征症状的方法,包括给患者施用一定剂量的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基苄满或其药学可接受的盐,从而有效的减缓患者多动腿综合征的症状。

[0023] 在一个具体实施例,所述的症状可以是腿部麻刺感,腿部痛性痉挛,腿部疼痛或腿部多动。

[0024] 在这种方法中,对比基线,患者的 IRLS 等级量表分数减少。

[0025] 在这种方法的一个实施例,所述减少是 IRLS 等级量表分数减少 20%,优选的是减少 30%,更优选的是减少 40%,然而更优选的是减少 50%。

[0026] 在一个具体实施例, R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基苄满或其药学可接受的盐的剂量范围可以是每天 0.01mg 到每天 20mg。对于 0.01mg 到 20mg,这意味着在这个范围内的单位剂量的所有百分之一,十分之一和整数,被作为本发明的一部分特别地进行公开。因此,本发明的具体实施例包括 0.02,0.03...0.09;0.1,0.2...0.9;1,2...19mg 单位剂量。

[0027] 在一个进一步实施例, R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基苄满或其药学可接受的盐治疗有效剂量的范围可以是每天 0.5mg 到每天 5mg。

[0028] 在一个特定的实施例,所述剂量可以是 1.0mg。对于 0.5mg 到 5mg,这意味着在这个范围内的单位剂量的所有十分之一和整数,被作为本发明的一部分特别地进行公开。因此,本发明的具体实施例包括 0.6,0.7...0.9;1,2...4mg 单位剂量。

[0029] 在一个实施例,施用剂量的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基苄满或其药学可接受的盐的给药次数可以是每日 1 到 4 次。

[0030] 在一个进一步的实施例,施用剂量的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基苄满或其药学可接受的盐的次数可以是每日 1 次。

[0031] 此外,患者服用傍晚剂量的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基苄满或其药学可接受的盐的时间可以是患者睡前 1 到 3 小时。

[0032] 然而此外,给患者服用第二次剂量的时间是在傍晚剂量前 3 到 7 小时。

[0033] 在另一个实施例,给患者服用剂量的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基苄满或其药学可接受的盐的时间是一天内每间隔 3 到 7 小时给药一次。

[0034] 在一个实施例,施用的药是 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基苄满。

[0035] 在一个进一步的实施例,施用的药是 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基苄满的药学可接受的盐。

[0036] 所述方法的药学可接受的盐可以是乙磺酸盐,甲磺酸盐,硫酸盐或酒石酸盐。

[0037] 在一个特定的实施例,药学可接受的盐可以是甲磺酸盐。

[0038] 在一个进一步的实施例, R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满甲磺酸盐的治疗有效剂量可以是每天 1.66mg。

[0039] 1.66mg 的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满甲磺酸盐含有 1mg 的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满游离碱化合物。

[0040] 在一个实施例, 给药方式可以是口服给药, 胃肠道外给药, 直肠给药或经皮给药。

[0041] 在本发明一个进一步的实施例, 所述方法进一步包括施用卡比多巴, 左旋多巴, 培高利特, 普拉克索, 羟考酮, 氯硝西洋, 卡马西平, 加巴喷丁, 丙戊酸盐, 罗匹尼罗或可乐定。

[0042] 在一个实施例, 基本上在施用卡比多巴, 左旋多巴, 培高利特, 普拉克索, 羟考酮, 氯硝西洋, 卡马西平, 加巴喷丁, 丙戊酸盐, 罗匹尼罗或可乐定中的任一个之前施用 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或它的盐。

[0043] 在一个进一步的实施例, 施用 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或它的盐, 同时施用卡比多巴, 左旋多巴, 培高利特, 普拉克索, 羟考酮, 氯硝西洋, 卡马西平, 加巴喷丁, 丙戊酸盐, 罗匹尼罗或可乐定中的任一个。

[0044] 在所述方法中使用 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或药学可接受的盐可以是药物组合物。

[0045] 在一个实施例, 所述药物组合物是片剂。

[0046] 在一个实施例, 所述药物组合物是适于经皮给药的剂型。

[0047] 在一个实施例, 所述药物组合物是适于舌下给药的剂型。

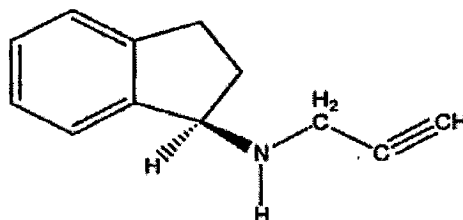
[0048] 本发明也提供一种药物组合物, 包括单位剂型的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或其药学可接受的盐, 并包括培高利特, 普拉克索, 羟考酮, 氯硝西洋, 卡马西平, 加巴喷丁, 丙戊酸盐, 罗匹尼罗或可乐定中的至少一种。

[0049] 本发明也提供一种用于治疗或减缓多动腿综合征症状的药物组合物, 包括治疗有效剂量的 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或其药学可接受的盐及药学可接受的载体。

[0050] 本发明也提供将 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满或其药学可接受的盐制备成药剂的用途是, 用于治疗或减缓多动腿综合征的症状。这种用途可有与所述方法的上下文在此所揭示的相同的实施例。

[0051] 因此本发明提供 N- 炔丙基 -1- 氨基茛满 [“R(+)-PAI”] 的 R(+)- 对映异构体, 如结构式 (1) 所示:

[0052]



[0053] 和其药学可接受的盐, 用于治疗患有多动腿综合征 (“RLS”) 的人类患者。本发明也提供药物组合物, 包括化合物 R(+)-PAI, 它们的制备方法和用药物组合物治疗 RLS 的方法。

[0054] 本发明也提供一种使用雷沙吉兰治疗 RLS 的方法, 其中, 患者以前被诊断并治疗 RLS, 并发展成增强的症状, 如长期治疗的一个普遍的结果是 RLS 症状变得更严重, 在早于

傍晚时发生,并扩展到身体的其他部分。

[0055] 雷沙吉兰是化合物 R-(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满的 INN(国际非专利药品名称) 和 USAN(美国采用的名称)。

[0056] R(+)-PAI 可以通过对 N- 炔丙基 -1- 氨基茛满 (PAI) 的 R 和 S- 对映异构体的外消旋混合物进行手性拆分而获得。所述拆分可通过本领域技术人员所熟知的任何一个传统的拆分方法完成,如在“对映异构体,外消旋混合物和拆分”,J. Jacques, A. Collet and S. Wilen, Pub. John Wiley & Sons, N. Y., 1981, 所描述那些方法,如,拆分可以是在一个手性柱上进行制备色谱法。一个适当的拆分方法的另一个例子是与手性的酸形成非对映异构体盐,手性的酸有酒石酸,苹果酸,扁桃酸,或氨基酸的 N- 乙酰基衍生物,如 N- 乙酰基亮氨酸,再重结晶分离得到想要的 R 对映异构体的非对映异构体盐。

[0057] PAI 的 R 和 S 对映异构体的外消旋混合物,可由如 W095/11016 所描述的方法制备,PAI 的外消旋混合物也可通过将 1- 氯茛满或 1- 溴茛满与炔丙胺反应制得。备选地,所述外消旋混合物可通过将炔丙胺与 2,3- 二氢 -1- 茛酮反应形成相应的亚胺,再用一种合适的试剂,如硼氢化钠,还原亚胺的碳 - 氮双键而制得。

[0058] 根据本发明,R(+)-PAI 也可通过,在一种有机碱或无机碱并任选一种合适的溶剂的存在下,将 1- 氨基茛满的具旋光的 R- 对映异构体直接与溴代炔丙基或氯代炔丙基反应而制得。制备上述化合物的一种优选的方法是使用碳酸氢钾作为碱,乙腈为溶剂,将 R-1- 氨基茛满与氯代炔丙基反应。

[0059] 化合物 R(+)-PAI 可制备成对 RLS 治疗显著有效的药物组合物。所述的组合物包括化合物 R(+)-PAI 或其药学可接受的酸的附加盐,同时还包括药学可接受的载体和 / 或赋形剂。在本发明的试验中,药学可接受的盐包括,但不限于,甲磺酸盐,马来酸盐,延胡索酸盐,酒石酸盐,盐酸盐,氢溴酸盐,乙磺酸盐,对甲苯磺酸盐,苯甲酸盐,醋酸盐,磷酸盐和硫酸盐。

[0060] 所述组合物可以被制备成药剂用于口服给药,胃肠道外给药,直肠给药或经皮给药。

[0061] 口服给药的适当的剂型包括片剂,压制或贴片的丸剂,糖衣片,囊剂,硬胶囊或软胶囊,舌下片剂,糖浆剂和混悬剂;关于胃肠道外给药途径,本发明提供装有水溶液或非水溶液或乳液的安瓶或管形瓶;关于直肠给药途径,本发明提供带有亲水或疏水载体的栓剂;关于局部用药如软膏剂和透皮给药,本发明提供适当的本领域所熟知的给药系统。

[0062] 本发明已有描述可以按配方制造口服剂型的药学可接受的载体和赋形剂的特定实施例,如美国专利号 6,126,968, Peskin 等,公开日为 2000 年 10 月 3 日。在本发明中的制备剂型的技术和组分,已在以下参考文献中进行描述:现代药剂 7,第 9 章和 10 章 (Banker&Rhodes, Editors, 1979); 药物剂型:片剂 (Lieberman et al., 1981); Ansel, 药物剂型导论第二版 (1976); Remington 的制药学,第 17 期 (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); 高等制药学 (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); 高等制药学,第 7 卷 (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); 药物剂型的水性聚合涂层 (药物与制药学,第 36 系列 (James McGinity, Ed., 1989); 药物微粒载体:治疗应用:药物与制药学,61 卷 (Alain Rolland, Ed., 1993); 胃肠道给药方式 (Ellis Horwood 手册生物学部分,制药工艺学系列; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); 现代药剂

学和制药学,40 卷 (Gilbert S.Banker, Christopher T.Rhodes, Eds.)。

[0063] 片剂可以包含适当的粘合剂,润滑剂,崩解剂,着色剂,调味剂,促流剂和促溶剂。例如,对于以单位剂型的片剂或胶囊口服给药,有效药物组分可与一种口服的、无毒的、药学可接受的惰性载体如乳糖,凝胶,琼脂,淀粉,蔗糖,葡萄糖,甲基纤维素,磷酸二钙,硫酸钙,甘露醇,山梨糖醇,微晶纤维素等。适当的粘合剂包括淀粉、凝胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖,玉米淀粉,天然树脂和合成树脂如阿拉伯胶、西黄芪树胶或海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。在这些剂型中所用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、硬脂酸、硬脂酰醇富马酸钠、滑石粉等。崩解剂包括,但不限于,淀粉、甲基纤维素、琼脂、皂土、黄胞胶、交联羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠等。

[0064] 市面上已有泰华制药工业有限公司 (Petach 泰华,以色列) 和 H. Lundbeck A/S (哥本哈根,丹麦) 生产的雷沙吉兰甲磺酸盐的 1mg 片剂销售,用于治疗帕金森病,商品名为 **AZILECT[®]**。又名 **AZILECT[®]**,医师的案例参考 (2006),第 60 版,Thomson 医疗保健。在给患者服用 **Azilect[®]** 时,几乎没有出现有关认知能力和行为方面的不良事件如产生幻觉、精神混乱、抑郁、嗜睡和其它睡眠障碍,且不超过患者服用安慰剂发生不良事件的高于 3% 的频率。(帕金森研究组,采用酪胺评价以安慰剂作对照的多中心的试验的雷沙吉兰对早期帕金森病的单一疗法 (The TEMPO Study), *Neurology*, 2001, 56 :A345)。服用雷沙吉兰的患者出现的最常报道的不良事件有疼痛、头痛和头晕。在给患者服雷沙吉兰并联合服用多巴胺能药时罕见典型的副作用,如幻觉、嗜睡、水肿、恶心、呕吐及腹泻。(Stern et al., Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Rasagiline as Monotherapy in Early Parkinson's Disease Patients, *Mov. Disord.*, 2004, 19(8) :916-923)。

[0065] R(+)-PAI 组分可单独用于治疗 RLS,或可选择地,他们可用于现有的 RLS 治疗的辅助药物。R(+)-PAI 可在不同的时间服用,与其它 RLS 治疗法分开,或卡比多巴、左旋多巴、培高利特、普拉克索、羟考酮、氯硝西洋、卡马西平、加巴喷丁、丙戊酸盐、罗匹尼罗或可乐定中的至少一种作为 R(+)-PAI 的一种联合药物组分。因此,例如,口服片剂或胶囊的药物组分可以包括 R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基苄满、左旋多巴和一种脱羧酶抑制剂。所述的组分可以包括 0.01—20mg R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基苄满,50—100mg 左旋多巴和 12.5—50mg 苄丝肼。

[0066] 在任一个公开的组分中 R(+)-PAI 的优选剂量可以不出出以下范围:对于口服或栓剂,0.01—20mg 每剂量单位用于日间服用,更优选的可使用 0.5—5mg 每剂量单位用于日间服用;对于注射剂型组分,0.05—10mg 每剂量单位用于日间服用,更优选的可使用 0.5—3mg 每剂量单位用于日间服用。

[0067] 对于 0.01—20mg,这意味着在这个范围内的单位剂量的所有百分之一,十分之一和整数,被作为本发明的一部分特别地公开。因此,本发明的具体实施例包括 0.02, 0.03...0.09;0.1,0.2...0.9;1,2...19mg 单位剂量。

[0068] R(+)-PAI 能有效治疗 RLS,单独使用和与其它 RLS 疗法联合使用均可。

[0069] 而且,与一些已知的 RLS 疗法不同,使用雷沙吉兰作为有效成分治疗 RLS 可以改善患者的状况,且不会引起不良的副作用。所述患者是人类患者。

具体实施方式

[0070] 实施例 1

[0071]	R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满甲磺酸盐	3.12mg/ 每片
[0072]	甘露醇	62.5mg/ 每片
[0073]	糊精 - 麦芽糖复合剂 (Maltrin150)	36.0mg/ 每片
[0074]	交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	2.1mg/ 每片
[0075]	滑石粉	1.5mg/ 每片
[0076]	实施例 2	
[0077]	R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满甲磺酸盐	1.56mg/ 每片
[0078]	甘露醇	79.14mg/ 每片
[0079]	淀粉	10.0mg/ 每片
[0080]	预胶凝淀粉	10.0mg/ 每片
[0081]	二氧化硅胶	0.6mg/ 每片
[0082]	滑石粉	2.0mg/ 每片
[0083]	硬脂酸	2.0mg/ 每片
[0084]	实施例 3	
[0085]	R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满甲磺酸盐	3.12mg/ 每片
[0086]	甘露醇	76.58mg/ 每片
[0087]	淀粉	10.0mg/ 每片
[0088]	预胶凝淀粉	10.0mg/ 每片
[0089]	二氧化硅胶	0.6mg/ 每片
[0090]	柠檬酸	1.0mg/ 每片
[0091]	滑石粉	2.0mg/ 每片
[0092]	实施例 4	
[0093]	R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满甲磺酸盐	3.12mg/ 每片
[0094]	甘露醇	69.88mg/ 每片
[0095]	乳糖 (含水)	14.0mg/ 每片
[0096]	淀粉	14.0mg/ 每片
[0097]	甘油二十二烷酸酯 (Compitrol888AT0)	2.0mg/ 每片
[0098]	实施例 5	
[0099]	R(+)-N- 炔丙基 -1- 氨基茛满甲磺酸盐	3.12mg/ 每片
[0100]	甘露醇	77.28mg/ 每片
[0101]	淀粉	10.0mg/ 每片
[0102]	淀粉 STA-RX1500	10.0mg/ 每片
[0103]	二氧化硅胶, Aerosil	0.6mg/ 每片
[0104]	I 型氢化植物的 (植物油)	2.0mg/ 每片
[0105]	实施例 6—RLS 的老鼠模型	

[0106] 6- 羟基多巴胺是一种能选择性的中断或破坏儿茶酚胺能系统的药物。双向的脑功能区定位的 6- 羟基多巴胺用于影响在 RLS 老鼠模型中将会表现出来的行为协调, 尽管它是非特定地会引起间脑脊椎多巴胺能神经元 (AII) 的神经核机能障碍。(Ondo W.G. et al., Clinical Correlates of 6-Hydroxydopamine Injections into All Dopaminergic

Neurons in Rats :A Possible Model for RestlessLeg Syndrome, Mov. Disord., 2000, 15(1) :154-8)。

[0107] 多个随机选取的视频、瞬时表明,与对照组老鼠比较,实验组精神损伤的老鼠,它的持续发作和增加的总体持续时间的平均数有所增加,但与总体睡眠时间相似。然而,用 R(+)-PAI 甲磺酸盐治疗精神损伤的老鼠,与未处理精神损伤的老鼠比较,前者表现出较少的持续发作和总体持续时间更短。

[0108] 实施例 7—睡眠期间自发的发生 RLS 的老鼠模型

[0109] 睡眠时周期性腿部活动 (PLMS) 常与 RLS 相关。在两个 12 小时光照期记录一组 16-20 个月成年大鼠的睡眠—觉醒行为,并用一种磁敏设备检测大鼠的后肢活动 (Baier P. C. et al., Assessment of spontaneously occurring periodic limb movements in sleep in the rat, J. Neurol. Sci. 2002; 198(1-2) :71-77)。根据修改的人类标准,在非快速眼动期睡眠 (NREM) 期间鉴别一部分大鼠的周期性的后肢活动 (PHLM),并选择用作雷沙吉兰研究。一半大鼠在日间施用雷沙吉兰,而另一半施用赋形物。在治疗开始后的 7 天,开始 3 个连续夜间检测 PHLM 的发生率。结果表明施用雷沙吉兰的大鼠的周期性后肢活动 (PHLM) 显著的少于施用赋形物的大鼠。

[0110] 实施例 8

[0111] 采用 R(+)-PAI 甲磺酸盐 1mg 片剂对患有中等到严重不同程度的主要的多动腿综合征的成人进行安慰剂对照、随机双盲临床试验。

[0112] 根据性别,年龄和前述疾病的严重性所做的随机选择应被适当的平衡。具有次要的其它条件(例如,妊娠,肾衰竭和贫血)的 RLS 患者排除在外。

[0113] 在任一个上述的左旋多巴治疗的逐渐的和完成结束后,及治疗中断(中断)后,患者接受 R(+)-PAI 治疗。

[0114] 一个治疗期期间,每天一组患者接受 0.5mg 剂量,另一组患者接受 1mg 剂量。作为对照,安慰剂对照组患者接受安慰剂。

[0115] 采用由国际多动腿综合征研究组(“IRLSSG”)(<http://www.irlssg.org/>) 制定的等级量表来判断症状的严重程度。这种等级量表常用于 RLS 的临床鉴定、研究和治疗试验。总体上,这所有的 IRLSSG 等级是从下面讨论的个体值得到。

[0116] 首先,检测参加研究的每位患者的起始值。并合计个体 IRLSSG 参数值,作为 0 天如在治疗前的起始值。在治疗期间,将 IRLSSG 值与起始值进行比较,并记录与起始值不同的变化。最后,通过计算所有试验患者的平均值,来测定 IRLSSG 值高于起始值的平均增加值。计算得到的数值被称为 CAS—全分析组)所有的 IRLSSG 等级的起始值的随机平均变化。从他们的不同的预设的剂量的角度考虑,术语“随机”表示患者接受更重要的双盲随机抽样。

[0117] 结论

[0118] 在起始值和接受治疗后得到的数值之间,记录了 IRLSSG 值比安慰剂组有显著的提高。

[0119] 在治疗结束时,两组患者都报告主观症状如麻刺感,腿部痛性痉挛和疼痛,在夜间腿部不安,和难于入睡或难于继续熟睡,对允许的最小值或是消失或是减少。

[0120] 患者也报告治疗没有或仅在最小范围内引起幻觉,嗜睡,水肿,恶心,呕吐或腹泻

的任一个。

[0121] 据此, R(+)PAI 是可被接受的和安全的, 并使得那些患有中等到严重不同程度 RLS 的患者得到显著的临床改善。

[0122] 治疗组 IRLSSG 的值比安慰剂组的数值提高 2 个点, 这可被认为是一种成功。提高超过 3 或 6 和更多的等级单位, 这可看做是一个更显著的治疗进步, 因此是本发明的首选目标。

[0123] 实施例 9

[0124] 这是给 RLS 患者服用雷沙吉兰的首次临床研究。根据用于治疗 PD(帕金森) 症状的最优剂量选择雷沙吉兰的给药剂量为 1mg/ 天。然而, 比治疗 PD 所需的剂量更小的剂量也被期望对治疗 RLS 有效。因此, 当患者不能接受每天服用 1mg 雷沙吉兰时, 可以改为每日服用 0.5mg。

[0125] 以片剂形式施用雷沙吉兰。1mg 和 0.5mg 雷沙吉兰均为斜切圆形片剂, 扁平的, 白色到近似白色, 在一边有刻痕, 另一边平坦。泰华制药工业有限公司按照现行药品生产管理(cGMP) 规范和方针, 负责药物疗法研究所需的适用于调查研究的治疗用药的生产和主要的包装。

[0126]

活 动 计 划 表

访问周数	周-2 ^a (筛选)	周 0 (基线)	周 2 ±4	周 4 ±4	周 8 ±4	周 12/早期终止 ±4	未计划的 访问 ^b
知情同意	X						
入选/排除标准	X	X					
病史	X						
伴随用药	X	X	X	X	X	X	X
IRLS	X	X	X	X	X	X	
睡眠等级量表		X					
CGI-I			X	X	X	X	
RLS生活质量调查问卷		X		X	X	X	
不良事件		X	X	X	X	X	X
AE 跟踪观察						X	
实验室测试包括 β-hCG ^c	X					X	X
生命体征	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X					X	X
皮肤病学评价	X					X	X
研究终止						X	
恢复药物研究和评估依从性			X	X	X	X	X
配伍药物研究		X	X	X	X		X

[0127] a) 在筛选访问和基线访问的最大间隔期应为 14 天。但是,如果筛查操作的结果在 14 天后的筛选访问仍不能决定,研究者就需要在决定患者是否有资格参加研究前,等待直到可以得到所有结果,而筛选访问和基线访问的间隔期可延长到 21 天。

[0128] b) 在未计划的访问期间可任意选择操作,除了检测生命征象外。

[0129] c) 仅可能对分娩妇女作相关的妊娠试验

[0130] d) 筛选时观察包括体重和身高,在访问 8 周 / 结束前期观察体重

[0131] IRLS(国际多动腿等级量表)

[0132] IRLS 等级量表包含有 10 个项目,设计用于评价与 RLS 关联的感觉和运动症状,睡眠障碍,日间催眠状态和对日常生活活动及情绪的影响的严重程度。所有项目接受等级的范围是 0 到 4(0 = 没有问题,4 = 有非常严重的问题),最大分数是 40。

[0133] 研究者在所有的预定的研究访问时给患者评定 IRLS 分数。根据从基线到 2 周,4 周和 8 周的 IRLS 分数的变化决定最主要的有效终点。

[0134] IRLS 等级量表

[0135] 在表格里,10 个项目的每一个都被定等级在 0 到 4 之间,其中 0 表示没有问题,4 表示有非常严重的问题。表 1 说明结果;低分数表示没有问题,高分表示有非常严重的问题。

[0136]

表 1：
IRLS 等级量表及随时间的过去与基线不同的变化的统计说明

	IRLS 总体						IRLS 总体 (绝对变化)						IRLS 总体 (百分比变化)					
	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值
周																		
基线	2	32.00	8.49	26.00	32.00	38.00	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
访问周2	2	29.00	12.73	20.00	29.00	38.00	2	-3.00	4.24	-6.00	-3.00	0.00	2	-11.54	16.32	-23.08	-11.54	0.00
访问周4	2	25.50	17.68	13.00	25.50	38.00	2	-6.50	9.19	-13.00	-6.50	0.00	2	-25.00	35.36	-50.00	-25.00	0.00
访问周8	1	12.00		12.00	12.00	12.00	1	-14.00		-14.00	-14.00	-14.00	1	-53.85		-53.85	-53.85	-53.85

- 5
- [0137] 临床总体印象量表 - 改善量表 (CGI-I)
- [0138] CGI-I 等级量表是一个单项表, 根据此表调查者给患者的症状评定为非常大改善,

很大改善,最低程度的改善,没有改变,最低程度恶化,很严重恶化或非常严重恶化。在 2 周,4 周和 8 周根据此表给患者评分。计算每一个时间点的平均分数,作为第二个有效终点。表 2 显示了 CGI-I 等级量表的结果。给患者在 1-7 的分数之间评分,其中 1 表示患者症状有非常大改善,7 表示患者症状有非常严重恶化。

[0139] 表 2:

[0140] CGI-I 等级量表统计说明

[0141]

	CGI-I 总体					
	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值
周						
访问周2	2	3.50	0.71	3.00	3.50	4.00
访问周4	2	3.50	2.12	2.00	3.50	5.00
访问周8	1	1.00		1.00	1.00	1.00

[0142] RLS QoL 调查问卷

[0143] 多动腿综合征生活质量调查问卷 (RLS QoL) 是评价 RLS 对日常生活、健康情绪、社会生活和工作的影响。该调查问卷共有 18 项,总分范围为 0 到 100。表 3 显示此调查问卷的结果。分数越低,表示 RLS 对生活质量的影

[0144]

表 3:

IRLS QoL 等级量表和随时间的过去与基线不同的变化的统计说明

	IRLS QoL 总体						IRLS QoL 总体 (绝对变化)						IRLS QoL 总体 (百分比变化)					
	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值
周																		
基线	2	46.25	30.05	25.00	46.25	67.50	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
访问周4	2	62.92	41.84	33.33	62.92	92.50	2	16.67	11.79	8.33	16.67	25.00	2	35.19	2.62	33.33	35.19	37.04
访问周8	1	92.50		92.50	92.50	92.50	1	25.00		25.00	25.00	25.00	1	37.04		37.04	37.04	37.04

5

[0145] (Abetz L. et al. Validation of the restless-legs syndrome quality of life questionnaire. Value in Health, 2005 ;8(2) :157-167)

[0146] RLS QoL 调查表由调查者在基线访问到 4 周和 8 周访问完成。计算每个基线后研究与基线不同的改变,作为另外的有效终点。

[0147] 睡眠等级量表:

[0148] 睡眠等级量表有 12 个项目,提供对几乎所有睡眠方面包括日间催眠状态、睡眠障碍、睡眠充足和睡眠数量的综合观点。调查者在 4 周访问,8 周访问时根据此表给患者评分。计算从基线到每个基线后研究访问的改变,作为次要的有效终点。(Hays, R. D. & Stewart, A. L. (1992). Sleep measures. In A. L. Stewart & J. E. Ware (eds.), *Measuring functioning and well-being: The Medical Outcomes Study approach* (pp. 235-259), Durham, NC: Duke University Press.)。

[0149] 表 4-12 显示了睡眠等级量表的结果及,随着时间过去的由睡眠等级量表评分的 9 个方面的每一个与基线不同的变化。N 表示参加研究的参与者数目。低分数表示没有问题,高分表示有非常严重的问题。

[0150]

表 4：
睡眠等级量表和随时间的过去与基线不同的变化的统计说明

	睡眠干扰等级							睡眠干扰(绝对变化)							睡眠干扰(百分比变化)						
	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值		N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值		N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	
周																					
基线	2	41.25	5.30	37.50	41.25	45.00		2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
访问周4	2	33.75	15.91	22.50	33.75	45.00		2	-7.50	10.61	-15.00	-7.50	0.00		2	-20.00	28.28	-40.00	-20.00	0.00	
访问周8	1	21.25		21.25	21.25	21.25		1	-16.25		-16.25	-16.25	-16.25		1	-43.33		-43.33	-43.33	-43.33	

表 5:
睡眠等级量表和随时间的过去与基线不同的变化的统计说明

		打鼾等级						睡眠打鼾 (绝对变化)						睡眠打鼾 (百分比变化)					
		N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值
周																			
基线		2	40.00	56.57	0.00	40.00	80.00	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00
访问周4		2	40.00	56.57	0.00	40.00	80.00	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00
访问周8		1	100.00		100.00	100.00	100.00	1	20.00		20.00	20.00	20.00	1	25.00		25.00	25.00	25.00

[0152]

表 6：
睡眠等级量表和随时间的过去与基线不同的变化的统计说明

	呼吸短促等级							睡眠呼吸短促(绝对变化)							睡眠呼吸短促(百分比变化)						
	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值			
周																					
	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0								
	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0								
	1	0.00		0.00	0.00	0.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00	0								

[0153]

表 7：

睡眠等级表和随时间的过去与基线不同的变化的统计说明

		睡眠充足						睡眠充足 (绝对变化)						睡眠充足 (百分比变化)					
		N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值
周																			
	基线	2	40.00	28.28	20.00	40.00	60.00	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
访问周4		2	55.00	49.50	20.00	55.00	90.00	2	15.00	21.21	0.00	15.00	30.00	2	25.00	35.36	0.00	25.00	50.00
访问周8		1	100.00		100.00	100.00	100.00	1	40.00		40.00	40.00	40.00	1	66.67		66.67	66.67	66.67

[0154]

表 8：
睡眠等级量表和随时间的过去与基线不同的变化的统计说明

		嗜睡等级					睡眠嗜睡 (绝对变化)					睡眠嗜睡(百分比变化)							
		N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值
周																			
	基线	2	40.00	37.71	13.33	40.00	66.67	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
访问周4		2	40.00	47.14	6.67	40.00	73.33	2	-0.00	9.43	-6.67	-0.00	6.67	2	-20.00	42.43	-50.00	-20.00	10.00
访问周8		1	13.33		13.33	13.33	13.33	1	0.00		0.00	0.00	0.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00

[0155]

表 9：
睡眠等级量表和随时间的过去与基线不同的变化的统计说明

	睡眠问题指标I							睡眠问题指标I (绝对变化)							睡眠问题指标I(百分比变化)						
	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值		N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值		N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	
周																					
基线	2	33.33	23.57	16.67	33.33	50.00		2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
访问周4	2	26.67	33.00	3.33	26.67	50.00		2	-6.67	9.43	-13.33	-6.67	0.00		2	-40.00	56.57	-80.00	-40.00	0.00	
访问周8	1	0.00		0.00	0.00	0.00		1	-16.67		-16.67	-16.67	-16.67		1	100.00		100.00	-100.00	-100.00	

[0156]

表 10：
睡眠等级量表和随时间的过去与基线不同的变化的统计说明

	睡眠问题指标II						睡眠问题指标II (绝对变化)						睡眠问题指标II (百分比变化)					
	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值
周																		
基线	2	40.56	18.07	27.78	40.56	53.33	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
访问周4	2	33.89	27.50	14.44	33.89	53.33	2	-6.67	9.43	-13.33	-6.67	0.00	2	-24.00	33.94	-48.00	-24.00	0.00
访问周8	1	11.67		11.67	11.67	11.67	1	-16.11		-16.11	-16.11	-16.11	1	-58.00		-58.00	-58.00	-58.00

[0157]

表 11:

睡眠等级量表和随时间的过去与基线不同的变化的统计说明

		睡眠质量(原始分数)						睡眠质量(绝对变化)						睡眠质量(百分比变化)					
		N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值
周																			
	基线	1	7.00		7.00	7.00	7.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00
	访问周4	1	7.00		7.00	7.00	7.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00
	访问周8	1	7.00		7.00	7.00	7.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00

[0158]

表 12:

睡眠等级量表和随时间的过去与基线不同的变化的统计说明

	最佳睡眠等级						最佳睡眠(绝对变化)						最佳睡眠(百分比变化)					
	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值	N	平均值	SD	最小值	中位值	最大值
周																		
基线	1	1.00		1.00	1.00	1.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00
访问周4	1	1.00		1.00	1.00	1.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00
访问周8	1	1.00		1.00	1.00	1.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00	1	0.00		0.00	0.00	0.00

5

[0159] 结论：

[0160] 迄今为止，在这个公开的对雷沙吉兰治疗多动腿综合征的有效性的初步研究中已有两名患者登记加入。这些患者具有 IRLS 等级量表的平均基线分数 32。2 周后平均分数

下降到 29。4 周时,其中一个患者分数为 13(表示从基线下降了 50%)。另一个患者在 4 周时中断了参与研究,其分数为 38,与该名患者基线分数相近,没有变化。8 周时,剩下的患者的 IRLS 分数降到 12(从基线下降了 54%)。此外,该患者表示他的 RLS 症状是 CGI-I 等级量表中“有非常大改善”的等级。该患者在 8 周时其 IRLS 生活质量问卷的分数比基线提高了 37%。另外,在 8 周,该患者在作为睡眠等级量表的一部分所测量的睡眠问题指标 II 统计值提高了 58%。简言之,对至少一个 RLS 患者亚组,雷沙吉兰已显示出对 RLS 综合征具有显著的临床有效性。