

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 674**

51 Int. Cl.:

A61K 31/428 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.08.2014 PCT/US2014/050943**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2015 WO15023786**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2014 E 14836513 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 3038467**

54 Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos de células plasmáticas y trastornos prolinfocíticos de células B**

30 Prioridad:

13.08.2013 US 201361865592 P

01.05.2014 US 201461987117 P

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

24.03.2021

73 Titular/es:

KNOPP BIOSCIENCES LLC (100.0%)

2100 Wharton Street, Suite 615

Pittsburgh, PA 15203, US

72 Inventor/es:

BOZIK, MICHAEL E. y

DWORETZKY, STEVEN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 813 674 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

Composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos de células plasmáticas y trastornos prolinfocíticos de células B

5

Esta solicitud reivindica la prioridad para la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 61/865,592, presentada el 13 de agosto de 2013 y para la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 61/987,117, presentada el 1 de mayo de 2014, las cuales se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

10 Resumen

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexamipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células plasmáticas caracterizado por niveles elevados de células plasmáticas en la médula ósea en un sujeto, en donde, el trastorno de célula plasmática se selecciona del grupo que consiste en gammapatía monoclonal de significado indeterminado, amiloidosis sistémica primaria, mieloma múltiple, mieloma latente, mieloma no secretor, plasmocitoma, leucemia de células plasmáticas. En algunas modalidades, la afección se caracteriza además por la presencia de proteínas monoclonales en suero en el sujeto. La afección puede caracterizarse además por un aumento de proteínas monoclonales en la sangre periférica del sujeto. La afección puede caracterizarse aún más allá por una disfunción ósea y renal. En algunas modalidades, la afección es una gammapatía monoclonal de significado indeterminado. En otras modalidades, la afección es mieloma múltiple.

Varias modalidades pueden referirse a usos en los que los niveles elevados de células plasmáticas se pueden caracterizar como más del 10 % de células totales en la médula ósea. En otras modalidades, los niveles elevados de células plasmáticas pueden caracterizarse como más del 30 % de células totales en la médula ósea.

En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz de dexamipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg al día. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg al día. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg al día. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de al menos aproximadamente 150 mg. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de al menos aproximadamente 300 mg. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de al menos aproximadamente 150 mg. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de al menos aproximadamente 1200 mg. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de al menos aproximadamente 1500 mg.

En algunas modalidades, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz comprende administrar una dosis diaria como una fracción de la dosis diaria (como se describe en la presente descripción) dos o más veces al día. En algunas modalidades, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz comprende administrar una dosis igual a aproximadamente la mitad de una dosis diaria dos veces al día. En algunas modalidades, la dosis puede administrarse aproximadamente cada 12 horas. En algunas modalidades, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz comprende administrar aproximadamente 150 mg dos veces al día.

Algunas modalidades comprenden además usos para tratamientos que incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes secundarios seleccionados entre un corticosteroide, un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE), inmunoglobulina intravenosa, un inhibidor de tirosina cinasa, una proteína de fusión, un anticuerpo monoclonal dirigido contra una o más citocinas proinflamatorias, un agente quimioterapéutico o una combinación de los mismos.

Algunas modalidades comprenden además usos para tratamientos que incluyen la administración simultánea o concurrente con uno o más de otros tratamientos.

Varias modalidades también pueden comprender una etapa de inducción en el tratamiento. En algunas modalidades, dicha etapa de inducción comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente secundario capaz de disminuir los niveles de células plasmáticas y/o prolinfocitos de células B en el sujeto, antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dexamipexol. En algunas modalidades, el agente secundario es el dexamipexol. En algunas modalidades, el agente secundario se selecciona de un corticosteroide, un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE), un inhibidor de tirosina cinasa, una proteína de fusión, un anticuerpo monoclonal dirigido contra una o más citocinas proinflamatorias, un agente quimioterapéutico, o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, dicha etapa de inducción comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente secundario durante un período de aproximadamente 1 día a aproximadamente 6 meses. En algunas modalidades, dicha etapa de inducción comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente secundario durante un período de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 4 meses.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexamipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células B caracterizado por niveles elevados de

5 células B en un sujeto, en donde, el trastorno de células B se selecciona del grupo que consiste en linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma de zona marginal, linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia linfoblástica de células B precursoras, leucemia de células pilosas. En algunas modalidades, la afección puede caracterizarse además por niveles elevados de prolinfocitos de células B en la sangre periférica. En modalidades adicionales, los niveles elevados de prolinfocitos de células B pueden ser mayores del 15 % en la sangre periférica.

10 En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg al día. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg al día. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg al día. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de al menos aproximadamente 150 mg. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de al menos aproximadamente 300 mg. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de al menos aproximadamente 150 mg. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de al menos aproximadamente 1200 mg. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de al menos aproximadamente 1500 mg.

20 En algunas modalidades, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz comprende administrar una dosis diaria como una fracción de la dosis diaria (como se describe en la presente descripción) dos o más veces al día. En algunas modalidades, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz comprende administrar una dosis igual a aproximadamente la mitad de una dosis diaria dos veces al día. En algunas modalidades, la dosis puede administrarse aproximadamente cada 12 horas. En algunas modalidades, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz comprende administrar aproximadamente 150 mg dos veces al día.

25 Algunas modalidades comprenden además usos para tratamientos que incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes secundarios seleccionados entre un corticosteroide, un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE), inmunoglobulina intravenosa, un inhibidor de tirosina cinasa, una proteína de fusión, un anticuerpo monoclonal dirigido contra una o más citocinas proinflamatorias, un agente quimioterapéutico o una combinación de los mismos.

30 Algunas modalidades comprenden además usos para tratamientos que incluyen la administración simultánea o concurrente con uno o más de otros tratamientos.

35 Varias modalidades también pueden comprender una etapa de inducción en el tratamiento. En algunas modalidades, dicha etapa de inducción comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente secundario capaz de disminuir los niveles de células plasmáticas y/o prolinfocitos de células B en el sujeto, antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol. En algunas modalidades, el agente secundario es el dexpramipexol. En algunas modalidades, el agente secundario se selecciona de un corticosteroide, un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE), un inhibidor de tirosina cinasa, una proteína de fusión, un anticuerpo monoclonal dirigido contra una o más citocinas proinflamatorias, un agente quimioterapéutico, o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, dicha etapa de inducción comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente secundario durante un período de aproximadamente 1 día a aproximadamente 6 meses. En algunas modalidades, dicha etapa de inducción comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente secundario durante un período de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 4 meses.

Breve descripción de las figuras

50 La Figura 1 representa los efectos dependientes de la dosis y el tiempo del dexpramipexol sobre los recuentos de eosinófilos de los mini cerdos. La reducción de eosinófilos se observó en mini cerdos en estudios de toxicidad a largo plazo (n=5-9 grupo de dosis/intervalo de tratamiento).

55 La Figura 2 muestra los efectos dependientes de la dosis y el tiempo del dexpramipexol sobre los recuentos de eosinófilos en los ensayos clínicos de fase 2 y fase 3. La Figura 2A representa el efecto en el ensayo de fase 2 CL201 (n=22-25 por grupo). En la Figura 2A, el período de tiempo marcado con "W" representa el final del período de lavado de 4 semanas después del punto de tiempo del mes 3. La Figura 2B representa el efecto en la fase 3 del ensayo EMPOWER. (Media \pm SEM, N=474 en la línea de base del estudio, N=328 a los 12 meses en el grupo de dexpramipexol, 467 y 340 en el grupo placebo).

60 La Figura 3 representa los efectos del dexpramipexol sobre basófilos y neutrófilos en el ensayo de fase 3. (Media \pm SEM, N=474 en la línea de base del estudio en el grupo de dexpramipexol, 468 en el grupo placebo). La Figura 3A representa los efectos dependientes del tiempo sobre los basófilos. La Figura 3B representa los efectos sobre los neutrófilos.

La Figura 4 muestra que el dexpramipexol disminuye los eosinófilos incluso cuando los recuentos en la línea de base están elevados. La Figura 4A muestra los efectos sobre un sujeto en el estudio de Fase 2 con un alto recuento de eosinófilos en la línea de base. La Figura 4B muestra los efectos sobre un sujeto en el ensayo de Fase 3 con un alto recuento de eosinófilos en la línea de base.

65 La Figura 5 muestra el cambio en los recuentos sanguíneos completos (RSC) en los grupos de dexpramipexol y placebo desde la línea de base hasta el mes 6 en el ensayo de fase 3.

La Figura 6 muestra los efectos del dexpramipexol sobre células madre hematopoyéticas multipotentes y células de linaje en la médula ósea de ratones BalbC de tipo silvestre. La Figura 6A muestra el número de células de linaje negativo para el marcador de superficie celular Scal⁺ c-Kit⁺ para los tres grupos de estudio. La Figura 6B muestra el número de células positivas a Siglec-F^{lo} IL5R^{hi} para los tres grupos de estudio.

5

Descripción detallada

Las enfermedades de las células plasmáticas tienen varias características que se utilizan para clasificar cada enfermedad. Por ejemplo, el mieloma múltiple (también conocido como mieloma o mieloma de células plasmáticas) es una enfermedad hematológica progresiva, caracterizada por niveles excesivos de células plasmáticas anormales (células plasmáticas de mieloma múltiple) en la médula ósea y sobreproducción de inmunoglobulina monoclonal intacta. Se cree que el mieloma múltiple puede surgir de un tumor benigno común de células plasmáticas llamado gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI). El mieloma múltiple representa el 1 % de todos los cánceres y el 10 % de todas las neoplasias malignas hematológicas (lo que la convierte en la segunda neoplasia maligna hematológica más común) y el 2 % de todas las muertes por cáncer. En pacientes con mieloma múltiple, las células plasmáticas mutadas crecen sin estar reguladas por los procesos que normalmente controlan la división y la muerte celular. La interacción de citocinas como la interleucina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) estimulan el crecimiento de las células de mieloma e inhiben la apoptosis, lo que conduce a la proliferación de las células de mieloma. Las células plasmáticas de mieloma tienen moléculas de adhesión específicas en su superficie que les permiten unirse a las células del estroma de la médula ósea. Por lo tanto, las células de mieloma que viajan a través del torrente sanguíneo pueden acumularse en la médula ósea donde interfieren con las células del hueso que producen glóbulos blancos, rojos y plaquetas, lo que a menudo causa anemia y una función inmunológica disminuida. El crecimiento excesivo de células plasmáticas en la médula ósea a menudo conduce a daño estructural de los huesos, lo que resulta en dolor y fracturas en los huesos. Las células de mieloma también producen anticuerpos anormales que no pueden combatir eficazmente las infecciones. A medida que los tumores crecen, invaden la parte externa y dura del hueso, y eventualmente se diseminan hacia la médula ósea de todos los huesos grandes del cuerpo, y las células de mieloma se encuentran en múltiples sitios de la médula ósea. El diagnóstico de mieloma múltiple requiere (i) 10 % o más de células plasmáticas clonales en el examen de la médula ósea o un plasmocitoma comprobado por biopsia, más (ii) evidencia de daño en el órgano terminal que se sienta relacionado con el trastorno de células plasmáticas subyacente. El mieloma múltiple se caracteriza por una marcada heterogeneidad genética con dos subtipos genéticos amplios, definidos por el número de cromosomas, a saber, mieloma múltiple hiperdiploide y mieloma múltiple no hiperdiploide. Este último se asocia con translocaciones primarias de IgH que incluyen (11; 14) (q13; q32) y t (4; 14) (p16; q32), que representan el 20 % y el 15 % de los casos de mieloma múltiple, respectivamente. Se ha demostrado que los pacientes con mieloma múltiple con la anomalía cromosómica t (4; 14) tienen un pronóstico desfavorable y una supervivencia general precaria con una recaída agresiva y tiempos de remisión cortos incluso después de una respuesta positiva al trasplante de células madre.

Como se describió anteriormente, en el mieloma múltiple, las células plasmáticas de mieloma múltiple se establecen dentro del microambiente de la médula ósea mediante una serie de interacciones adhesivas entre los residentes celulares de la médula ósea, los componentes de la matriz extracelular circundante, como la fibronectina, la laminina, la molécula de adhesión celular 1 (VCAM-1), los proteoglicanos, la colágena y el ácido hialurónico, así como una variedad de moléculas de adhesión en la superficie de las células plasmáticas de mieloma múltiple, incluidas integrinas, receptores de ácido hialurónico (CD44 y RHAMM) y proteoglicanos de sulfato de heparina. Varias respuestas de señalización se activan en estas interacciones, afectando la supervivencia, proliferación y migración de las células plasmáticas de mieloma múltiple. Una consecuencia importante de estas interacciones adhesivas directas entre la médula ósea y/o la matriz extracelular y las células plasmáticas de mieloma múltiple es el desarrollo de resistencia a los fármacos. Este fenómeno se denomina "resistencia a fármacos mediada por adhesión celular" (CAM-DR) y se cree que es uno de los principales mecanismos por los que las células plasmáticas de mieloma múltiple escapan a los efectos citotóxicos de los agentes terapéuticos.

Los eosinófilos son glóbulos blancos de linaje mielóide que se ha demostrado que residen en nichos de la médula ósea en los que se desarrollan las células plasmáticas. En cocultivos de tejidos humanos, se ha demostrado que los eosinófilos potencian la proliferación de células plasmáticas malignas. Las biopsias de médula ósea de pacientes con mieloma múltiple muestran que el porcentaje de eosinófilos en estrecha proximidad a las células de mieloma múltiple en la médula ósea, aumenta con la progresión de la enfermedad. En ratones con deficiencia de eosinófilos, la acumulación de células plasmáticas en la médula ósea se altera y la depleción de eosinófilos induce la apoptosis de las células plasmáticas.

Los ratones hipereosinofílicos transgénicos NJ1638 IL-5, tienen una linfocitosis de células B que casi desaparece después de la delección genética de sus eosinófilos. Los estudios in vitro con tejidos humanos han demostrado la proximidad de los eosinófilos a los folículos de células B y su capacidad para promover la supervivencia, proliferación y secreción de la Ig de las células B a través de un mecanismo independiente del contacto. En pacientes hipereosinofílicos, existe una correlación directa entre los niveles de eosinófilos en sangre periférica y el número de células B.

Los basófilos también son glóbulos blancos de linaje mielóide que residen en la médula ósea. Además de favorecer las respuestas de las células B, se demostró que los basófilos favorecen la supervivencia de las células plasmáticas. In vitro, se demostró que la ausencia de basófilos provoca la muerte rápida de células plasmáticas aisladas, mientras que la

65

adición de basófilos permitió su supervivencia. En ratones, se demostró que la presencia de basófilos en la médula ósea favorece la supervivencia de las células plasmáticas.

5 Las células plasmáticas son células secretoras de anticuerpos que se encuentran en el tejido linfoide y se derivan de las células B tras la estimulación de las linfocinas y la reacción con un antígeno específico. Sin desear estar ligado a la teoría, se cree que la disminución de eosinófilos puede resultar en una disminución en los niveles de células plasmáticas, niveles de células B o una combinación de los mismos. Recientemente se demostró que los eosinófilos tienen la capacidad de inducir la proliferación de células plasmáticas humanas malignas. También se informó que ratones hipereosinofílicos (NJ1638), que expresan constitutivamente el transgén IL-5, exhiben linfocitosis de células B que puede mejorarse mediante la eliminación de eosinófilos de estos ratones. Los estudios humanos *in vitro* demostraron que los eosinófilos purificados pueden potenciar la proliferación de células B, lo que puede implicar mecanismos tanto dependientes como independientes del contacto. El requisito de solo una interacción transitoria entre eosinófilos y células B para dar como resultado una proliferación aumentada de células B imita la salida *in vivo* de las células B de los eosinófilos en el borde de la T-B, tras la activación seguida de la formación del centro germinal.

15 Se puede esperar que los agentes que reducen selectivamente el recuento y/o la función de células plasmáticas, el recuento y/o la función de células B, o una combinación de los mismos, beneficien a los pacientes con mieloma múltiple y otras afecciones asociadas con niveles elevados de células plasmáticas, células B o una combinación de los mismos.

20 En consecuencia, existe una necesidad importante de un agente de molécula pequeña determinado en la preclínica y con experiencia de seguridad clínica para el tratamiento de afecciones asociadas con niveles elevados de células plasmáticas y/o células B.

25 El dexpropamipexol ((6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol), es un derivado sintético del aminobenzotiazol con la siguiente estructura:



35 Como se usa en la presente descripción, el dexpropamipexol puede administrarse como una base libre de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cualquier sal de adición de ácido, preferentemente una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero no se limita a, sales de ácido halógeno tales como sal de ácido bromhídrico, clorhídrico, hidrofórico y yodhídrico; una sal de ácido inorgánico tal como, por ejemplo, sal de ácido nítrico, perclórico, sulfúrico y fosfórico; una sal de ácido orgánico tal como, por ejemplo, sales de ácido sulfónico (metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluensulfónico, acético, málico, fumárico, succínico, cítrico, benzónico glucónico, láctico, mandélico, mícico, pamoico, pantoténico, sales de ácido oxálico y maleico y una sal de aminoácido tal como sal de ácido aspártico o glutámico. La sal de adición de ácido puede ser una sal de adición de mono o diácido, tal como una sal de ácido dihidrohalógico, disulfúrico, difosfórico o diorgánico. En todos los casos, la sal de adición de ácido se usa como un reactivo aquiral que no se selecciona sobre la base de ninguna preferencia conocida o esperada para la interacción o precipitación de un isómero óptico específico de los productos de esta descripción.

45 Como el dexpropamipexol fue bien tolerado en humanos después de exposiciones de hasta 18 meses, puede representar un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de afecciones asociadas con niveles elevados de células plasmáticas y/o células B.

50 Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente descripción pueden usarse en la prueba de modalidades de la presente invención, los métodos, dispositivos y materiales ilustrativos se describen ahora.

55 En cada una de las modalidades descritas en la presente descripción, el uso puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpropamipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En cada una de las modalidades descritas en la presente descripción, el uso puede consistir esencialmente en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpropamipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En cada una de las modalidades descritas en la presente descripción, el uso puede consistir en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpropamipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El término "que comprende" significa "que incluye, pero no se limita a". El término "que consiste esencialmente en" significa que el método o composición incluye las etapas o componentes específicamente enumerados, y también puede incluir aquellos que no afectan materialmente a las características básicas y novedosas de la presente invención. El término "que consiste en" significa que la composición incluye solo los componentes específicamente enumerados.

65 En cada una de las modalidades descritas en la presente descripción, las composiciones pueden utilizarse con o sobre un sujeto que necesite dicho tratamiento, que también puede denominarse "que lo necesite". Como se usa en la presente

descripción, la frase "en necesidad del mismo" significa que se ha identificado que el sujeto tiene una necesidad del método o tratamiento particular y que el tratamiento se le ha dado al sujeto para ese propósito particular.

5 Como se usa en la presente descripción, los términos "paciente" y "sujeto" son intercambiables y se puede considerar que significa cualquier organismo vivo, que puede tratarse con compuestos de la presente invención. Como tal, los términos "paciente" y "sujeto" pueden incluir, pero no se limitan a, cualquier mamífero no humano, primate o humano. En algunas modalidades, el "paciente" o "sujeto" es un adulto, niño, bebé o feto. En algunas modalidades, el "paciente" o "sujeto" es un ser humano. En algunas modalidades, el "paciente" o "sujeto" es un mamífero, como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, primates o seres humanos.

10 Como se usa en la presente descripción, el término "célula plasmática" se refiere a una célula secretora de anticuerpos que se deriva de una célula B. En algunas modalidades, el término "célula plasmática" se refiere a una célula secretora de anticuerpos que reacciona con un antígeno. En algunas modalidades, el término "célula plasmática" se refiere a una célula B plasmática. En algunas modalidades, el término "célula plasmática" se refiere a una célula B efectora. En algunas modalidades, el término "célula plasmática" se refiere a una célula plasmática o célula plasmática clonal que reside en la médula ósea, en el sistema circulatorio sistémico y/o en tejidos de órganos. En algunas modalidades, el tejido del órgano es el hueso, el riñón, los ganglios linfáticos o combinaciones de los mismos.

20 Como se usa en la presente descripción, el término "célula B" se refiere a un linfocito. En algunas modalidades, el término "célula B" se refiere a linfocitos B. En algunas modalidades, el término "célula B" se refiere a una célula B que reside en la médula ósea, en el sistema circulatorio sistémico y/o en tejidos de órganos. En algunas modalidades, el tejido del órgano es el hueso, el riñón, los ganglios linfáticos o combinaciones de los mismos.

25 Como se usa en la presente descripción, una condición caracterizada por niveles elevados de células plasmáticas y/o células B en un sujeto se refiere a una condición en la que la cantidad de células plasmáticas y/o células B, según sea el caso, aumenta o se incrementa en comparación con un sujeto normal o aumentan o se incrementa en comparación con otro sujeto con la misma condición.

30 Como se usa en la presente descripción, los términos "administración complementaria" y "complementariamente" pueden usarse indistintamente y se refieren a la administración simultánea de más de un compuesto en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas y la administración por separado de más de un compuesto como parte de un único régimen terapéutico.

35 Como se usa en la presente descripción, el término "anticuerpo" puede usarse para incluir anticuerpos y fragmentos de anticuerpos tales como, Fab, Fab', F(ab')₂, scFv, dsFv, ds-scFv, dímeros, minicuerpos, diacuerpos, fragmentos de anticuerpos biespecíficos, multímeros y cualquier combinación de los mismos, y fragmentos de origen recombinantes y/o producidos en animales transgénicos. El anticuerpo o fragmento puede ser de cualquier especie, incluidos ratones, ratas, conejos, hámsteres y seres humanos. Los derivados de anticuerpos quiméricos, es decir, moléculas de anticuerpos que combinan una región variable de un animal no humano y una región constante humana también se contemplan dentro del alcance de la invención. Las moléculas de anticuerpo quimérico pueden incluir, por ejemplo, anticuerpos humanizados que comprenden el dominio de unión al antígeno de un anticuerpo de ratón, rata u otra especie, con regiones constantes humanas. Pueden usarse métodos convencionales para producir anticuerpos quiméricos. Se espera que los anticuerpos quiméricos sean menos inmunogénicos en un sujeto humano que el correspondiente anticuerpo no quimérico.

45 Como se usa en la presente descripción, el término dosis de "un nivel sin efectos adversos observables" (NOAEL) se refiere a una cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que no produce aumentos estadística, clínica o biológicamente significativos en la frecuencia o gravedad de los efectos adversos entre una población expuesta y su control apropiado; algunos efectos pueden producirse a este nivel, pero no se consideran adversos ni precursores de efectos adversos. La población expuesta puede ser un sistema, tejido, animal, individuo o ser humano tratado por un investigador, un veterinario, un doctor en medicina u otro clínico.

55 Antes de que se describan las presentes composiciones, debe entenderse que los procesos, composiciones y usos descritos en modalidades particulares son intercambiables. Por lo tanto, por ejemplo, una composición, régimen de dosificación, vía de administración, etc. descritos en modalidades particulares pueden usarse en cualquiera de los métodos descritos en otras modalidades particulares. También debe entenderse que la terminología utilizada en la descripción tiene el propósito de describir las versiones o modalidades particulares únicamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que estará limitada únicamente por las reivindicaciones adjuntas. A menos que se definan de cualquier otra manera, todos los términos científicos y técnicos usados en la presente descripción, tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica. Aunque cualquiera de los métodos similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente descripción pueden usarse en la práctica o las pruebas de las modalidades de la presente invención, los métodos preferidos se describen ahora. Todas las publicaciones y referencias mencionadas en la presente descripción se incorporan como referencia. Nada debe interpretarse en la presente descripción como una admisión de que la invención no tiene derecho a preceder dicha descripción en virtud de una invención anterior.

Se debe destacar que, como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas del singular "uno" "una y el/la" incluyen referencias del plural a menos que el contexto claramente lo establezca de cualquier otra manera.

5 Como se usa en la presente descripción, el término "aproximadamente" significa más o menos el 10 % del valor numérico del número con el que se está usando. Por lo tanto, aproximadamente el 50 % significa en el intervalo de 45 %-55 %.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que la estructura, evento o circunstancia descrita posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye instancias donde dicho evento ocurre e instancias donde no lo hace.

10

"Administrar" cuando se usa junto con un medio terapéutico significa administrar un terapéutico directa o indirectamente en o sobre un tejido diana para administrar un terapéutico a un paciente, con lo cual el terapéutico impacta positivamente en el tejido al que se dirige. La "administración" de una composición se puede lograr mediante administración oral, inyección, infusión, inhalación, absorción o mediante cualquier método en combinación con otras técnicas conocidas.

15

"Administrar" puede incluir el acto de autoadministración o administración por otra persona, como un profesional de la salud.

El término "mejora" se usa para transmitir que la presente invención cambia el aspecto, la forma, las características, la estructura, la función y/o los atributos físicos del tejido al que se le proporciona, aplica o administra. "Mejora" también puede referirse al estado físico general de un individuo al que se le ha administrado un agente activo. Por ejemplo, el estado físico general de un individuo puede "mejorar" si uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno, se alivian mediante la administración de un agente activo.

20

Como se usa aquí, el término "terapéutico" significa un agente utilizado para tratar, combatir, mejorar o prevenir una enfermedad, condición o trastorno no deseado de un paciente.

25

Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéutica" que se usa en la presente descripción son intercambiables y pueden referirse a la cantidad de un agente activo o compuesto farmacéutico o composición que provoca una respuesta clínica, biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico. Una respuesta clínica, biológica o médica puede incluir, por ejemplo, uno o más de los siguientes: (1) prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra patología o síntomas de la enfermedad, afección o trastorno, (2) inhibición de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o síntomas de la enfermedad, condición o trastorno o deteniendo el desarrollo adicional de la patología y/o síntomas de la enfermedad, condición o trastorno, y (3) mejorando una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o exhibiendo la patología o síntomas de la enfermedad, condición o trastorno o revertiendo la patología y/o síntomas experimentados o exhibidos por el individuo.

30

35

El término "tratar" puede entenderse como la profilaxis de un trastorno, enfermedad o afección específicos, el alivio de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección específicos y/o prevención de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección específicos. En algunas modalidades, el término se refiere a ralentizar la progresión del trastorno, enfermedad o afección o aliviar los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o afección específicos. En algunas modalidades, el término se refiere a aliviar los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o afección específicos. En algunas modalidades, el término se refiere a restaurar la función que se vio afectada o perdida debido a un trastorno, trastorno o afección específicos.

40

45

Como se usa en la presente descripción, los términos "enantiómeros", "estereoisómeros" e "isómeros ópticos" pueden usarse indistintamente y se refieren a moléculas que contienen un centro asimétrico o quiral y son imágenes especulares entre sí. Además, los términos "enantiómeros", "estereoisómeros" o "isómeros ópticos" describen una molécula que, en una configuración dada, no se puede superponer a sus imágenes especulares.

50

Como se usa en la presente descripción, los términos "ópticamente puro" o "enantioméricamente puro" pueden tomarse para indicar que una composición contiene al menos el 99,95 % de un único isómero óptico de un compuesto. El término "enriquecido enantioméricamente" puede tomarse para indicar que al menos el 51 % de una composición está en un solo isómero o enantiómero óptico. El término "enriquecimiento enantiomérico" como se usa en la presente descripción, se refiere a un aumento en la cantidad de un enantiómero en comparación con el otro. Una mezcla "racémica" es una mezcla de cantidades aproximadamente iguales de enantiómeros (6R) y (6S) de una molécula quiral.

55

A lo largo de esta descripción, la palabra "pramipexol" se referirá al enantiómero (6S) de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino) benzotiazol a menos que se especifique de cualquier otra manera.

60

El término "composición farmacéutica" significará una composición que incluye al menos un ingrediente activo, por lo que la composición es susceptible de investigación para un resultado eficaz especificado en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Los expertos en la técnica comprenderán y apreciarán las técnicas apropiadas para determinar si un ingrediente activo tiene un resultado eficaz deseado basándose en las necesidades del artesano. Una composición

65

farmacéutica puede contener, por ejemplo, dexpramipexol o una sal de dexpramipexol farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo. Alternativamente, una composición farmacéutica puede contener dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable de dexpramipexol como ingrediente activo.

5 "Sal farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que, dentro del alcance del juicio médico sólido, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de un paciente sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales aceptables farmacéuticamente se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, Berge y otros. (1977) J. Pharm. Ciencias, Vol 6., 1-19, describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle. Una "sal" farmacéuticamente aceptable es cualquier sal de adición de ácido, preferentemente una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero no se limita a, sales de ácido halógeno tales como sal de ácido bromhídrico, clorhídrico, hidrofórico y yodhídrico; una sal de ácido inorgánico tal como, por ejemplo, sal de ácido nítrico, perclórico, sulfúrico y fosfórico; una sal de ácido orgánico tal como, por ejemplo, sales de ácido sulfónico (metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluensulfónico, acético, málico, fumárico, succínico, cítrico, benzónico glucónico, láctico, mandélico, múcico, pamoico, pantoténico, sales de ácido oxálico y maleico y una sal de aminoácido tal como sal de ácido aspártico o glutámico. La sal de adición de ácido puede ser una sal de adición de mono o diácido, tal como una sal de ácido dihidrohalógico, disulfúrico, difosfórico o diorgánico. En todos los casos, la sal de adición de ácido se usa como un reactivo aquiral que no se selecciona sobre la base de ninguna preferencia conocida o esperada para la interacción o precipitación de un isómero óptico específico de los productos de esta descripción.

20 Como se usa en la presente descripción, el término "cantidad de dosis diaria" se refiere a la cantidad de dexpramipexol al día que se administra o prescribe a un paciente. Esta cantidad puede administrarse en múltiples dosis unitarias o en una sola unidad, en una sola vez durante el día o en múltiples momentos durante el día.

25 Una "cantidad de dosis" como se usa en la presente descripción, es generalmente igual a la dosis del ingrediente activo que puede administrarse una vez al día, o puede administrarse varias veces al día (por ejemplo, la dosis unitaria es una fracción de la dosis diaria deseada). Por ejemplo, puede administrarse una cantidad de dosis no eficaz de 0,5 mg/día de pramipexol como 1 dosis de 0,5 mg, 2 dosis de 0,25 mg cada una o 4 dosis de 0,125 mg. El término "dosis unitaria" como se usa en la presente descripción puede tomarse para indicar una cantidad discreta de la composición terapéutica que comprende una cantidad predeterminada del compuesto activo en una sola composición, o múltiples composiciones que se administran sustancialmente al mismo tiempo. Una dosis unitaria puede representar la dosis diaria o puede ser una fracción de la dosis diaria.

35 Las modalidades de la presente invención se refieren a usos en el tratamiento de una afección en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde se trata la afección. En algunas modalidades, los niveles de células plasmáticas, prolinfocitos de células B o una combinación de los mismos en el sujeto se reducen tras la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Las modalidades de la presente invención se refieren a usos en el tratamiento de una afección en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde se reduce el nivel de células mieloproliferativas del sujeto. En determinadas modalidades, las células mieloproliferativas se seleccionan entre células plasmáticas, prolinfocitos de células B y una combinación de los mismos.

45 Las modalidades de la presente invención se refieren a usos en el tratamiento de trastornos de células plasmáticas y trastornos de células B en un sujeto que lo necesite, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde se trata la afección. En algunas modalidades, los niveles de células plasmáticas, células B o una combinación de las mismas en el sujeto se reducen tras la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Varias modalidades descritas en la presente descripción están dirigidas a usos en el tratamiento de una afección caracterizada por niveles elevados de células plasmáticas y/o células B en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde se reducen los niveles de células plasmáticas y/o células B. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por niveles elevados de células plasmáticas y/o células B. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por niveles elevados de células plasmáticas y/o células B en tejidos que incluyen, pero no se limitan a, médula ósea, hueso, riñón, ganglios linfáticos y combinaciones de los mismos. En otras modalidades más, la afección se caracteriza por niveles elevados de células plasmáticas y/o prolinfocitos de células B en la sangre y los tejidos periféricos. En algunas modalidades, la afección es mieloma múltiple.

60 En algunas modalidades, la afección se caracteriza por niveles elevados de células B con niveles normales de células plasmáticas. En otras modalidades, la afección se caracteriza por niveles elevados de células plasmáticas con niveles normales de células B. En otras modalidades, la afección se caracteriza por niveles elevados de células B y niveles elevados de células plasmáticas. En otras modalidades, la afección se caracteriza por niveles normales de células B y

niveles normales de células plasmáticas. En las modalidades anteriores, los niveles normales o elevados de células plasmáticas y/o células B (según sea el caso) pueden estar en tejidos que incluyen, pero no se limitan a, médula ósea, hueso, riñón, nódulos linfáticos y combinaciones de los mismos. En las modalidades anteriores, los niveles normales o elevados de células plasmáticas y/o células B (según sea el caso) pueden estar en la sangre y los tejidos periféricos.

5 En algunas modalidades, la afección se caracteriza por niveles elevados de células plasmáticas y/o células B en la sangre periférica, tejidos o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por niveles elevados de células plasmáticas y/o células B en el tejido. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por niveles elevados de células plasmáticas y/o células B en tejidos que incluyen, pero no se limitan a, médula ósea, hueso, riñón, ganglios linfáticos y combinaciones de los mismos. En otras modalidades más, la afección se caracteriza por niveles elevados de células plasmáticas y/o células B en la sangre y los tejidos periféricos.

15 Algunas modalidades están dirigidas a usos en el tratamiento de una afección caracterizada por niveles elevados de células plasmáticas en un sujeto, que comprenden, administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de dexamipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el nivel de células plasmáticas se reduce. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por niveles elevados de células plasmáticas en la sangre periférica, la médula ósea, otros tejidos o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por la presencia de proteínas monoclonales en sangre periférica, en orina o en una combinación de las mismas.

20 En algunas modalidades, una afección caracterizada por niveles elevados de células plasmáticas se caracteriza por niveles de células plasmáticas < 10 % de las células totales en la médula ósea y ≤ 3 gramos por decilitro de proteínas monoclonales en suero. En algunas modalidades, una afección caracterizada por niveles elevados de células plasmáticas se caracteriza por niveles de células plasmáticas < 10 % de células totales en la médula ósea y niveles de microglobulina- β_2 < 3,5 mg/litro en suero. En algunas modalidades, una afección caracterizada por niveles elevados de células plasmáticas se caracteriza por niveles de células plasmáticas < 10 % de células totales en la médula ósea, niveles de microglobulina- β_2 en suero < 3,5 mg/litro y niveles de albúmina en suero $\geq 3,5$ mg/decilitro. En otras modalidades, la afección se caracteriza por niveles de células plasmáticas < 10 % de células totales en la médula ósea y niveles de microglobulina- β_2 en suero < 5,5 mg/litro. La afección puede caracterizarse además por cantidades normales de proteínas monoclonales en la sangre periférica y síntomas variables. En modalidades adicionales, la afección se caracteriza por niveles de células plasmáticas < 10 % en la médula ósea y sin proteínas monoclonales presentes en suero. En otras modalidades más, la afección puede caracterizarse por niveles de células plasmáticas < 10 % de células totales en la médula ósea, niveles de microglobulina- β_2 en suero de 3,5 mg/litro a < 5,5 mg/decilitro independientemente de los niveles de albúmina en suero. En otras modalidades, la afección se caracteriza por niveles de células plasmáticas < 10 % en la médula ósea y > 2×10^9 células por litro o > 20 % de proteínas monoclonales en sangre periférica y presencia de disfunción ósea y/o renal.

40 En algunas modalidades, una afección caracterizada por niveles elevados de células plasmáticas se caracteriza por niveles de células plasmáticas > 10 % de células totales en la médula ósea y ≤ 3 gramos por decilitro de proteínas monoclonales en suero. En otras modalidades, la afección se caracteriza por niveles de células plasmáticas > 10 % de células totales en la médula ósea, niveles de microglobulina- β_2 en suero < 3,5 mg/litro y niveles de albúmina en suero $\geq 3,5$ mg/decilitro. La afección puede caracterizarse además por un aumento de normal a leve en las cantidades de proteínas monoclonales en la sangre periférica. Además, la afección puede clasificarse como asintomática o puede tener disfunción ósea y/o renal. En modalidades adicionales, la afección se caracteriza por niveles de células plasmáticas > 10 % de células totales en la médula ósea, niveles de microglobulina- β_2 en suero < 3,5 mg/litro y niveles de albúmina en suero < 3,5 mg/decilitro. La afección puede caracterizarse además por un aumento de normal a leve en las cantidades de proteínas monoclonales en la sangre periférica y la presencia de disfunción ósea y/o renal. En otras modalidades más, la afección puede caracterizarse por niveles de células plasmáticas > 10 % de células totales en la médula ósea, niveles de microglobulina- β_2 en suero de 3,5 mg/litro a < 5,5 mg/decilitro, independientemente de los niveles de albúmina en suero. En otras modalidades, la afección se caracteriza por niveles de células plasmáticas > 10 % de células totales en la médula ósea y niveles de microglobulina- β_2 en suero $\geq 5,5$ mg/litro. La afección puede caracterizarse además por un aumento de normal a leve en las cantidades de proteínas monoclonales en la sangre periférica y la presencia de disfunción ósea y/o renal. En modalidades adicionales, la afección se caracteriza por niveles de células plasmáticas > 10 % en la médula ósea y sin proteínas monoclonales presentes en suero.

60 En modalidades adicionales, la afección se caracteriza por niveles de células plasmáticas > 30 % en la médula ósea y sin proteínas monoclonales presentes en suero. La afección puede caracterizarse además por un aumento de normal a leve en las cantidades de proteínas monoclonales en la sangre periférica y la presencia de disfunción ósea y/o renal. En otras modalidades, la afección se caracteriza por niveles de células plasmáticas > 30 % en la médula ósea y > 2×10^9 células por litro o > 20 % de proteínas monoclonales en sangre periférica y presencia de disfunción ósea y/o renal. En otras modalidades, una afección caracterizada por niveles elevados de células plasmáticas se caracteriza por niveles de células plasmáticas > 30 % de las células totales en la médula ósea y ≤ 3 gramos por decilitro de proteínas monoclonales en suero. En otras modalidades, la afección se caracteriza por niveles de células plasmáticas > 30 % de células totales en la médula ósea, niveles de microglobulina- β_2 en suero < 3,5 mg/litro y niveles de albúmina en suero $\geq 3,5$ mg/decilitro. La

afección puede caracterizarse además por un aumento de normal a leve en las cantidades de proteínas monoclonales en la sangre periférica. Además, la afección puede clasificarse como asintomática o puede tener disfunción ósea y/o renal. En modalidades adicionales, la afección se caracteriza por niveles de células plasmáticas > 30 % de células totales en la médula ósea, niveles de microglobulina- β_2 en suero < 3,5 mg/litro y niveles de albúmina en suero < 3,5 mg/decilitro. La afección puede caracterizarse además por un aumento de normal a leve en las cantidades de proteínas monoclonales en la sangre periférica y la presencia de disfunción ósea y/o renal. En otras modalidades más, la afección puede caracterizarse por niveles de células plasmáticas > 30 % de células totales en la médula ósea, niveles de microglobulina- β_2 en suero de 3,5 mg/litro a < 5,5 mg/decilitro, independientemente de los niveles de albúmina en suero. La afección puede caracterizarse además por un aumento de normal a leve en las cantidades de proteínas monoclonales en la sangre periférica y la presencia de disfunción ósea y/o renal. En otras modalidades, la afección se caracteriza por niveles de células plasmáticas > 30 % de células totales en la médula ósea y niveles de microglobulina- β_2 en suero \geq 5,5 mg/litro. La afección puede caracterizarse además por un aumento de normal a leve en las cantidades de proteínas monoclonales en la sangre periférica y la presencia de disfunción ósea y/o renal. En modalidades adicionales, la afección se caracteriza por niveles de células plasmáticas > 30 % en la médula ósea y sin proteínas monoclonales presentes en suero.

En algunas modalidades, la afección es una gammapatía monoclonal de significado indeterminado. La gammapatía monoclonal de significado indeterminado puede caracterizarse por niveles elevados de células plasmáticas que se caracterizan por niveles de células plasmáticas < 10 % de células totales en la médula ósea y \leq 3 gramos por decilitro de proteínas monoclonales en suero. La gammapatía monoclonal de significado indeterminado puede caracterizarse además por cantidades normales de proteínas monoclonales en la sangre periférica y síntomas variables.

En algunas modalidades, la afección es amiloidosis sistémica primaria. La amiloidosis sistémica primaria puede caracterizarse por niveles elevados de células plasmáticas que se caracterizan por niveles de células plasmáticas < 10 % de células totales en la médula ósea y \leq 3 gramos por decilitro de proteínas monoclonales en suero. La amiloidosis sistémica primaria puede caracterizarse además por cantidades normales de proteínas monoclonales en la sangre periférica y síntomas variables.

En algunas modalidades, la afección es mieloma múltiple. El mieloma múltiple puede clasificarse en estadio I, estadio II o estadio III. El mieloma múltiple en estadio I puede caracterizarse por niveles de células plasmáticas > 10 % de células totales en la médula ósea, niveles de microglobulina- β_2 en suero < 3,5 mg/litro y niveles de albúmina en suero \geq 3,5 mg/decilitro. El mieloma múltiple en estadio I puede caracterizarse además por un aumento de normal a leve en las cantidades de proteínas monoclonales en la sangre periférica. Además, el mieloma múltiple en estadio I puede caracterizarse adicionalmente por la presencia de disfunción ósea y/o renal. El mieloma múltiple en estadio II puede caracterizarse por niveles de células plasmáticas > 10 % de células totales en la médula ósea, niveles de microglobulina- β_2 < 3,5 mg/litro en suero y niveles de albúmina en suero < 3,5 mg/decilitro o niveles de microglobulina- β_2 en suero de 3,5 mg/litro a < 5,5 mg/decilitro, independientemente de los niveles de albúmina en suero. El mieloma múltiple en estadio II puede caracterizarse además por un aumento de normal a leve en las cantidades de proteínas monoclonales en la sangre periférica. Además, el mieloma múltiple en estadio II puede caracterizarse adicionalmente por la presencia de disfunción ósea y/o renal. El mieloma múltiple en estadio III puede caracterizarse por niveles de células plasmáticas > 10 % de células totales en la médula ósea, niveles de microglobulina- β_2 en suero \geq 5,5 mg/litro. El mieloma múltiple en estadio III puede caracterizarse además por un aumento de normal a leve en las cantidades de proteínas monoclonales en la sangre periférica. Además, el mieloma múltiple en estadio III puede caracterizarse adicionalmente por la presencia de disfunción ósea y/o renal.

En algunas modalidades, la afección es mieloma latente. El mieloma latente puede caracterizarse por niveles de células plasmáticas > 10 % de células totales en la médula ósea, niveles de microglobulina- β_2 en suero < 3,5 mg/litro y niveles de albúmina en suero \geq 3,5 mg/decilitro. El mieloma latente se puede caracterizar además por un aumento de normal a leve en las cantidades de proteínas monoclonales en la sangre periférica. Además, el mieloma latente puede tener disfunción ósea y/o renal.

En algunas modalidades, la afección es mieloma no secretor. El mieloma no secretor se caracteriza por niveles de células plasmáticas superiores al 30 % en la médula ósea y ausencia de proteínas monoclonales en suero. El mieloma no secretor puede caracterizarse además por un aumento de normal a leve en las cantidades de proteínas monoclonales en la sangre periférica. Además, el mieloma no secretor puede tener la presencia de disfunción ósea y/o renal.

En algunas modalidades, la afección es un plasmacitoma.

En algunas modalidades, la afección es leucemia de células plasmáticas. La leucemia de células plasmáticas puede caracterizarse por niveles de células plasmáticas > 10 % en la médula ósea. La leucemia de células plasmáticas puede caracterizarse además por > 2×10^9 células por litro o > 20 % de proteínas monoclonales en la sangre periférica. Además, la leucemia de células plasmáticas puede tener la presencia de disfunción ósea y/o renal.

Algunas modalidades están dirigidas a usos en el tratamiento de una afección caracterizada por niveles elevados de células B en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpropimexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el nivel de las células B se reducen. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por niveles elevados de prolinfocitos de células B en la sangre periférica,

- la médula ósea, otros tejidos o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, una afección caracterizada por niveles elevados de células B se caracteriza por un porcentaje aumentado de prolinfocitos de células B por encima de aproximadamente 55 % en la sangre periférica. En algunas modalidades, una afección caracterizada por niveles elevados de células B se caracteriza por un porcentaje aumentado de prolinfocitos de células B por encima de aproximadamente 55 % en la médula ósea.
- En algunas modalidades, la afección se selecciona de linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma de zona marginal (MZL), linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma de células del manto (MCL), linfoma de Burkitt, macroglobulinemia de Waldenström o cualquier combinación de los mismos.
- En otras modalidades, la afección es una leucemia de células B seleccionada de leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfocítica aguda de células B, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia linfoblástica de células B precursoras, leucemia de células pilosas, o cualquier combinación de los mismos.
- En algunas modalidades, la afección es leucemia prolinfocítica de células B.
- En algunas modalidades, el tratamiento de la afección da como resultado una reducción de los niveles de células plasmáticas y/o células B. En algunas modalidades, la reducción de los niveles de células plasmáticas y/o células B se produce en la sangre periférica, tejido o una combinación de los mismos. En determinadas modalidades, el tratamiento de la afección da como resultado una reducción de los niveles de células plasmáticas y/o células B en tejidos que incluyen, entre otros, médula ósea, hueso, riñón, ganglios linfáticos y combinaciones de los mismos. En ciertas modalidades, los niveles se reducen en al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, o un 100 %. En determinadas modalidades, los niveles se reducen a lo normal. En determinadas modalidades, los niveles se reducen a cero dentro del nivel de detección.
- En algunas modalidades, un sujeto con niveles normales de células plasmáticas es un sujeto cuyos niveles de células plasmáticas se consideran dentro del intervalo o límites normales para el sujeto y/o la condición particular. En algunas modalidades, un sujeto con niveles normales de células plasmáticas se caracteriza por niveles de células plasmáticas inferiores a aproximadamente el 10 % de las células totales en la médula ósea. En algunas modalidades, un sujeto con niveles elevados de células plasmáticas es un sujeto con niveles de células plasmáticas que se considera que están fuera del intervalo o límite normal para el sujeto y/o la condición particular. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por niveles de células plasmáticas por encima de aproximadamente el 10 % de células totales en la médula ósea. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por niveles de células plasmáticas por encima de aproximadamente el 30 % de células totales en la médula ósea.
- En algunas modalidades, un sujeto con niveles normales de células plasmáticas es un sujeto cuyos niveles de células plasmáticas se consideran dentro del intervalo o límites normales para el sujeto y/o la condición particular. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por la presencia de proteínas monoclonales en suero, en la orina o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por niveles de inmunoglobulina monoclonal en suero ≤ 3 gramos/decilitro. En algunas modalidades, un sujeto con niveles elevados de células plasmáticas es un sujeto con niveles de células plasmáticas que se considera que están fuera del intervalo o límite normal para el sujeto y/o la condición particular. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por la presencia de proteínas monoclonales en la sangre, en la orina o una combinación de las mismas. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por niveles de inmunoglobulina monoclonal en suero ≥ 3 gramos/decilitro. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por niveles de microglobulina- β_2 en suero $< 3,5$ mg/litro y niveles de albúmina en suero $\geq 3,5$ g/decilitro. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por niveles de microglobulina- β_2 en suero $< 3,5$ mg/litro y niveles de albúmina en suero $< 3,5$ mg/decilitro, o niveles de microglobulina- β_2 en suero de 3,5 mg/litro a $< 5,5$ mg/litro, independientemente del nivel de albúmina en suero. En algunas modalidades, la afección se caracteriza por niveles de microglobulina- β_2 en suero $\geq 5,5$ mg/litro.
- En algunas modalidades, un sujeto con niveles normales de células plasmáticas es un sujeto cuyos niveles de células plasmáticas se consideran dentro del intervalo o límites normales para el sujeto y/o la condición particular. En algunas modalidades, un sujeto con niveles normales de células plasmáticas se caracteriza por niveles de células plasmáticas de menos aproximadamente el 1 % de las células en la sangre periférica. En algunas modalidades, un sujeto con niveles normales de células plasmáticas se caracteriza por niveles de células plasmáticas de menos aproximadamente el 3 % de las células en la sangre periférica. En algunas modalidades, un sujeto con niveles elevados de células plasmáticas es un sujeto con niveles de células plasmáticas que se considera que están fuera del intervalo o límite normal para el sujeto y/o la condición particular. En algunas modalidades, una afección caracterizada por niveles elevados de células plasmáticas se caracteriza por niveles de células plasmáticas por encima de aproximadamente el 3 % de las células en la sangre periférica. En algunas modalidades, una afección caracterizada por niveles elevados de células plasmáticas se caracteriza por niveles de células plasmáticas seleccionadas entre aproximadamente el 5 % de las células de la sangre periférica, aproximadamente el 10 % de las células de la sangre periférica, y aproximadamente el 20 % de las células de la sangre periférica. En algunas modalidades, una condición caracterizada por niveles elevados de células plasmáticas se caracteriza por niveles de células plasmáticas por encima de aproximadamente $0,5 \times 10^9$ células por litro en la sangre

periférica. En otras modalidades más, una afección caracterizada por niveles elevados de células plasmáticas se caracteriza por niveles de células plasmáticas seleccionados entre aproximadamente $1,0 \times 10^9$ células por litro en la sangre periférica, aproximadamente $1,5 \times 10^9$ células por litro en la sangre periférica, aproximadamente $2,0 \times 10^9$ células por litro en la sangre periférica.

5

En algunas modalidades, un sujeto con niveles elevados de células B es un sujeto con niveles de células B que se considera que están fuera del intervalo o límite normal para el sujeto y/o condición particular. En algunas modalidades, una afección caracterizada por niveles elevados de células B se caracteriza por niveles de prolinfocitos de células B por encima de aproximadamente el 15 % en la sangre periférica. En algunas modalidades, una afección caracterizada por niveles elevados de células B se caracteriza por un porcentaje aumentado de prolinfocitos de células B seleccionados de por encima de aproximadamente el 55 % en la sangre periférica, aproximadamente el 75 % en la sangre periférica, y aproximadamente el 90 % en la sangre periférica.

10

En algunas modalidades, un sujeto con niveles elevados de células B es un sujeto con niveles de células B que se considera que están fuera del intervalo o límite normal para el sujeto y/o condición particular. En algunas modalidades, una afección caracterizada por niveles elevados de células B se caracteriza por niveles de prolinfocitos de células B por encima aproximadamente el 15 % en la médula ósea. En algunas modalidades, una afección caracterizada por niveles elevados de células B se caracteriza por un porcentaje aumentado de prolinfocitos de células B seleccionados de por encima de aproximadamente el 55 % en la médula ósea, aproximadamente el 75 % en la médula ósea y aproximadamente el 90 % en la médula ósea.

15

20

En algunas modalidades, la afección se selecciona de linfocitosis de células B, leucemia linfocítica crónica y linfoma difuso de células B grandes.

25

En algunas modalidades, la afección no es una enfermedad neurodegenerativa. En algunas modalidades, la afección no es la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis lateral amiotrófica.

30

En algunas modalidades, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede incluir la administración de dosis diarias de aproximadamente 0,1 mg o más, aproximadamente 1 mg o más, aproximadamente 10 mg o más, aproximadamente 50 mg o más, aproximadamente 75 mg o más, aproximadamente 100 mg o más, aproximadamente 125 mg o más, aproximadamente 150 mg o más, aproximadamente 175 mg o más, aproximadamente 200 mg o más, aproximadamente 225 mg o más, aproximadamente 250 mg o más, aproximadamente 275 mg o más, aproximadamente 300 mg o más, aproximadamente 400 mg o más, aproximadamente 450 mg o más, aproximadamente 500 mg o más, aproximadamente 600 mg o más, aproximadamente 700 mg o más, aproximadamente 800 mg o más, aproximadamente 1000 mg o más, aproximadamente 1200 mg o más, o aproximadamente 1500 mg o más.

35

En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1500 mg al día. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1500 mg al día. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1500 mg al día. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1500 mg al día. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg al día. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg al día.

40

45

En algunas modalidades, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz comprende administrar la dosis diaria como una fracción de la dosis diaria (como se describe en la presente descripción) dos o más veces al día. En algunas modalidades, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz comprende administrar una dosis igual a aproximadamente la mitad de una dosis diaria dos veces al día. En algunas modalidades, la dosis se administra cada 12 horas, aproximadamente. En algunas modalidades, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz comprende administrar aproximadamente 75 mg dos veces al día. En algunas modalidades, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz comprende administrar 25 mg, aproximadamente, dos veces al día, 75 mg, aproximadamente, dos veces al día, aproximadamente 150 mg, dos veces al día o 300 mg, aproximadamente, dos veces al día.

50

55

En algunas modalidades, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz comprende administrar una única dosis unitaria de dexpramipexol de aproximadamente 0,1 mg o más, aproximadamente 1 mg o más, aproximadamente 10 mg o más, aproximadamente 25 mg o más, aproximadamente 50 mg o más, aproximadamente 75 mg o más, aproximadamente 100 mg o más, aproximadamente 125 mg o más, aproximadamente 150 mg o más, aproximadamente 175 mg o más, aproximadamente 200 mg o más, aproximadamente 225 mg o más, aproximadamente 250 mg o más, aproximadamente 275 mg o más, aproximadamente 300 mg o más, aproximadamente 400 mg o más, aproximadamente 450 mg o más, aproximadamente 500 mg o más, aproximadamente 600 mg o más, aproximadamente 700 mg o más, aproximadamente 800 mg o más, aproximadamente 1000 mg o más, aproximadamente 3000 mg o más, o aproximadamente 5000 mg o más. En algunas modalidades, la dosis unitaria única comprende de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg de dexpramipexol.

60

65

En algunas modalidades, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz comprende administrar una cantidad de dosis unitaria única de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente de 100 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas modalidades, la cantidad de dosis unitaria única puede ser de 10 mg/día a 1500 mg/día, con mayor preferencia de 100 mg/día a 600 mg/día. En algunas modalidades, la cantidad de dosis unitaria única de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. En algunas modalidades, la cantidad de dosis unitaria única de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1500 mg. En algunas modalidades, dichas dosis unitarias únicas pueden administrarse una vez al día o varias veces al día, como dos veces al día o tres veces al día.

En otra modalidad, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz comprende administrar una única dosis unitaria que comprende al menos aproximadamente 50 mg de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y no más de aproximadamente 1,5 mg de pramipexol. En otro aspecto, la presente invención proporciona una dosis unitaria única que comprende al menos 75 mg de dexpramipexol, aproximadamente o, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y no más de aproximadamente 1,5 mg de pramipexol, o al menos aproximadamente 100 mg de dexpramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y no más de aproximadamente 1,5 mg de pramipexol. En algunas modalidades, la dosis unitaria única comprende no más de 1,0 mg, no más de 0,333 mg, no más de 0,3 mg, no más de 0,2 mg, y no más de 0,125 mg de pramipexol.

En algunas modalidades, la dosis unitaria única comprende además un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, dichas dosis unitarias únicas pueden administrarse una vez al día o varias veces al día, como dos veces al día o tres veces al día.

Un experto en la técnica comprenderá y apreciará las dosis y el momento de administración de las dosis a un sujeto que lo necesite. Las dosis y la duración del tratamiento pueden variar y pueden ser con base en la evaluación realizada por un experto en la técnica, con base en el seguimiento y medición de las mejoras en los tejidos neuronales y no neuronales. Esta evaluación puede hacerse con base en los signos físicos externos de mejora, como un mayor control muscular, o en signos o marcadores fisiológicos internos. Las dosis también pueden depender de la afección o enfermedad que se esté tratando, el grado de la afección o enfermedad que se esté tratando y, además, de la edad, peso, índice de masa corporal y área de superficie corporal del sujeto.

En algunas modalidades, pueden administrarse cantidades terapéuticamente eficaces, dosis diarias o dosis unitarias únicas de dexpramipexol una vez al día o varias veces al día, como de 1 a 5 dosis, dos veces al día o tres veces al día.

Las modalidades también se refieren a un régimen de dosificación para administrar dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar las afecciones descritas en la presente descripción. Por ejemplo, en algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción pueden comprender un régimen de dosificación que puede incluir una pluralidad de dosis diarias que tienen una cantidad igual de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como dosis inicial en una o más dosis unitarias. En otras modalidades, el régimen de dosificación puede incluir una dosis inicial de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una o más dosis unitarias, luego una pluralidad de dosis diarias que tienen una cantidad menor de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como dosis inicial en una o más dosis unitarias. El régimen de dosificación puede administrar una dosis inicial seguida de una o más dosis de mantenimiento. La pluralidad de dosis que siguen a la administración de una dosis inicial pueden ser dosis de mantenimiento.

Tales modalidades no están limitadas por la cantidad de la dosis inicial y las dosis diarias. Por ejemplo, en modalidades particulares, la dosis inicial y cada una de la pluralidad de dosis diarias puede ser de 0,1 mg o más, aproximadamente 1 mg o más, aproximadamente 10 mg o más, aproximadamente 50 mg o más, aproximadamente 75 mg o más, aproximadamente 100 mg o más, aproximadamente 125 mg o más, aproximadamente 150 mg o más, aproximadamente 175 mg o más, aproximadamente 200 mg o más, aproximadamente 225 mg o más, aproximadamente 250 mg o más, aproximadamente 275 mg o más, aproximadamente 300 mg o más, aproximadamente 400 mg o más, aproximadamente 450 mg o más, aproximadamente 500 mg o más, aproximadamente 600 mg o más, aproximadamente 700 mg o más, aproximadamente 800 mg o más, aproximadamente 1000 mg o más, aproximadamente 1200 mg o más, o más, o más, o más, o más, o más de dexpramipexol. En algunas modalidades, una o más dosis unitarias del régimen de

dosificación pueden ser de 1 a 5 dosis unitarias, y en tales modalidades, cada dosis o más dosis unitarias, pueden ser sustancialmente igual.

5 En algunas modalidades, se administran diariamente dos dosis unitarias de aproximadamente 75 mg, en donde cada dosis unitaria puede ser sustancialmente igual. En algunas modalidades, se administran diariamente tres dosis unitarias de aproximadamente 75 mg, en donde cada dosis unitaria puede ser sustancialmente igual.

10 En otras modalidades, la dosificación de la terapia de mantenimiento puede incluir administrar menos de la dosis diaria inicial, tal como menos de aproximadamente 50 mg, menos de aproximadamente 75 mg, menos de aproximadamente 150 mg, menos de aproximadamente 300 mg, o menos de 600 mg de dextramipexol al día. Después del régimen de dosificación inicial, se le puede administrar al sujeto un régimen de dosificación de mantenimiento de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg o más, aproximadamente 1 mg o más, aproximadamente 10 mg o más, aproximadamente 50 mg o más, aproximadamente 75 mg o más, aproximadamente 100 mg o más, aproximadamente 125 mg o más, aproximadamente 150 mg o más, aproximadamente 175 mg o más, aproximadamente 200 mg o más, aproximadamente 225 mg o más, aproximadamente 250 mg o más, aproximadamente 275 mg o más, aproximadamente 300 mg o más, aproximadamente 400 mg o más, aproximadamente 450 mg o más, aproximadamente 500 mg o más, aproximadamente 600 mg o más, aproximadamente 700 mg o más, aproximadamente 800 mg o más, o aproximadamente 1000 mg o más, aproximadamente 1200 mg o más, o aproximadamente 1500 mg o más de dextramipexol durante un período de tiempo tal como, por ejemplo, al menos 12 semanas o más o al menos 6 meses o 1, 2, 3, 5 o 10 años o más.

20 En modalidades adicionales, el método puede incluir un régimen de dosificación inicial y un régimen de dosificación de mantenimiento. En determinadas modalidades, el régimen de dosificación inicial puede incluir la administración de una dosis más alta de dextramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que el régimen de dosificación de mantenimiento como una sola administración o mediante la administración de una dosis aumentada durante un período de tiempo limitado antes de comenzar un régimen de dosificación de mantenimiento de dextramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, a los sujetos que se someten a un régimen de mantenimiento se les puede administrar uno o más tratamientos de dosis más altas en uno o más momentos durante el régimen de dosificación de mantenimiento.

25 En ciertas modalidades, el régimen de dosificación inicial y el régimen de dosificación de mantenimiento pueden ser de 50 mg a 1500 mg o más de dextramipexol, aproximadamente, de 150 mg a 300 mg o más de dextramipexol, aproximadamente, de 300 mg a 500 mg o más de dextramipexol al día, aproximadamente, o de 300 mg a 600 mg o más de dextramipexol al día, aproximadamente.

30 En algunas modalidades, el régimen de dosificación inicial y el régimen de dosificación de mantenimiento pueden incluir la administración de dextramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día, varias veces al día, como dos veces al día o tres veces al día. En tales modalidades, el régimen de dosificación se puede continuar administrando en una dosis inicial durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días, hasta 4 semanas, hasta 8 semanas o hasta 12 semanas. En algunas modalidades, el régimen de dosificación para administrar una dosis inicial y/o una dosis de mantenimiento puede continuar durante un período de tiempo prolongado. Varias modalidades están dirigidas a un régimen de dosificación de dextramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que las dosis de mantenimiento se mantienen durante un período de tiempo prolongado sin titulación o sin cambiar de otro modo el régimen de dosificación. En tales modalidades, el período de tiempo extendido puede ser de 12 semanas o más, aproximadamente, de 6 meses o más, aproximadamente, de 1 año o más, aproximadamente, de 2, 3, 4, 5 o 10 años o más, y en ciertas modalidades de un período de tiempo indefinido.

35 Cada uno de los regímenes de dosificación de dextramipexol, descritos en la presente descripción, puede usarse en cualquiera de los métodos, y el régimen de dosificación puede realizarse mediante el uso de cualquiera de las composiciones descritas en la presente descripción.

40 En algunas modalidades, el tratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de dextramipexol no tiene los efectos secundarios adversos asociados con el agonismo de la dopamina.

45 Algunas modalidades comprenden además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes secundarios. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz de dextramipexol o una sal del mismo y la cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes secundarios, pueden administrarse individualmente o combinados en una única composición de dosificación. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz de dextramipexol o una sal del mismo y la cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes secundarios se administran simultánea o secuencialmente.

50 En algunas modalidades, el único o más agentes secundarios, es cualquier fármaco que induzca un efecto antiinflamatorio o sea capaz de disminuir los niveles de células plasmáticas y/o células B en el sujeto. En algunas modalidades, el agente secundario es un anticuerpo. En algunas modalidades, el agente secundario no es dextramipexol. En algunas modalidades, el agente secundario se selecciona de un corticosteroide, un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE), una inmunoglobulina intravenosa, un inhibidor de tirosina cinasa, una proteína de fusión, un anticuerpo monoclonal dirigido contra una o más citocinas proinflamatorias, un agente quimioterapéutico y una combinación de los mismos. En algunas

modalidades, el agente secundario puede ser un glucocorticoide, un corticosteroide, un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE), un antioxidante fenólico, un fármaco antiproliferativo, un inhibidor de tirosina cinasa, un anticuerpo contra IL-5 o anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL5, un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-13 o un anticuerpo contra IL-13, un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-4 o un anticuerpo contra IL-4, un anticuerpo monoclonal contra IgE, un anticuerpo monoclonal dirigido contra una o más citocinas proinflamatorias, un inhibidor de TNF- α , una proteína de fusión, un agente quimioterapéutico o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el agente secundario es un fármaco antiinflamatorio. En algunas modalidades, los fármacos antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, alclufenaco, dipropionato de alclometasona, acetónido de algestona, alfa amilasa, amcinafal, amcinafida, amfenac sódico, clorhidrato de amiprilosa, anakinra, aniolac, anitrazafeno, apazona, disodio de balsalazida, benoxaprofeno, clorhidrato de bencidamina, bromelina, broperamol, budesonida, carprofeno, cicloprofeno, cintazona, cliprofeno, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, clopirac, propionato de cloticasona, acetato de cormetasona, cortodoxona, curcumina, deflazacort, desonida, desoximetasona, dipropionato de dexametasona, diclofenaco potasico, diclofenaco sódico, diacetato de diflorasona, diflumidona sódica, diflunisal, difluprednato, diftalona, dimetil sulfoxido, drocinonida, endrisona, enlimomab, enolicam sódico, epirizol, etodolaco, etofenamato, felbinac, fenamole, fenbufeno, fenclofenaco, fencloraco, fluazacort, ácido flufenámico, flumizol, acetato de flunisolida, flunixinac, flunixinac meglumina, fluocortina butilo, acetato de fluorometolona, fluquazona, flurbiprofeno, fluretofeno, propionato de fluticasona, furaprofeno, furobufeno, halcinonida, propionato de halobetasol, acetato de halopredona, ibufenac, ibuprofón de sodio, indofenofeno, inodofeno de sodio, indoxol, intrazol, acetato de isoflupredona, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, hidrocloreuro de lofemizol, lomoxicam, loteprednol etabonato, lisofilina, meclofenamato sódico, ácido meclofenámico, dibutirato de meclorisona, ácido mefenámico, ácido metilmepraminepred, nazonalamina sodio, naproxol, nimazona, olsalazina sódica, orgoteína, orpanoxina, oxaprozina, oxifenbutazona, clorhidrato de paraniлина, polisulfato de pentosano sódico, fenbutazona glicerato sódico, pifrenidona, piroxicam, cinamato de piroxicam, piroxicam, proxapronelamina, proxapronapronata, proxapronapronata, piroxicam olamina, citrato de proxazol, borde exolona, romazarit, salcolex, salnacedina, salsalato, cloruro de sanguinarium, seclazona, sermetacina, sudoxicam, sulindac, suprofeno, talmetacina, talniflumato, talosalato, tebufelona, tenidap, tenidap sódico, tenoxicam, tescicam, tesimiopida, tetrydamine, tivalateo, tolmetina sódica, triclónida, triflumidato, zidometacina, zomepirac sódica, aspirina (ácido acetilsalicílico), ácido salicílico, corticosteroides, glucocorticoides, tacrolimus, pimecorlimus, mepolizumab, profármacos de los mismos y una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el inhibidor de la tirosina cinasa es imatinib. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal contra la IL-5 es mepolizumab o reslizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-5 es benralizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal contra la IL-13 es lebrikizumab o dupilumab. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal contra la IL-4 es dupilumab. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal contra la IgE es omalizumab. En algunas modalidades, el inhibidor de TNF- α es infliximab, adalimumab, certolizumab pegol o golimumab. En algunas modalidades, la proteína de fusión es etanercept.

Algunas modalidades comprenden además administrar al sujeto un procedimiento terapéuticamente eficaz tal como plasmaféresis.

Varias modalidades también pueden comprender una etapa de inducción que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente secundario que induce efectos antiinflamatorios o es capaz de disminuir los niveles de células plasmáticas y o células B en el sujeto antes de la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dextramipexol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la administración del agente secundario puede continuar o puede interrumpirse una vez que comienza la administración de dextramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, la etapa de inducción comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente secundario durante un período de 1 día a 6 meses, aproximadamente. En algunas modalidades, el agente secundario se administra durante un período de 1 día, aproximadamente, 2 días, aproximadamente, 3 días, aproximadamente, 4 días, aproximadamente, 5 días, aproximadamente, 6 días, aproximadamente, 1 semana, aproximadamente, 2 semanas, aproximadamente, 3 semanas, aproximadamente, 1 mes, aproximadamente, 2 meses, aproximadamente, 3 meses, aproximadamente, 4 meses, aproximadamente, 5 meses, aproximadamente o 6 meses, aproximadamente. En algunas modalidades, la etapa de inducción comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente secundario durante un período de menos de 1 semana, aproximadamente, 1 a 2 semanas, aproximadamente, 2 a 3 semanas, aproximadamente, 3 a 4 semanas, aproximadamente, 1 a 2 meses, aproximadamente, de 2 a 3 meses, aproximadamente o de 3 a 4 meses, aproximadamente. En otras modalidades más, la etapa de inducción comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente secundario hasta que se alcanza un nivel predeterminado de células plasmáticas y/o de células B, después de lo cual la etapa de inducción se interrumpe, se titula o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, la etapa de inducción puede usar cualquiera de los métodos descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, a la etapa de inducción le sigue la administración de los regímenes de dosificación de dextramipexol descritos en la presente descripción, así como cualquiera de las composiciones descritas en este documento.

En cualquiera de las modalidades descritas, una cantidad terapéuticamente eficaz de dextramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los agentes secundarios descritos anteriormente se pueden proporcionar de forma complementaria en composiciones farmacéuticas separadas o en una composición farmacéutica de dosis única en el que se combinan el dextramipexol o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo y uno o más agentes secundarios. En algunas modalidades, el único o más agentes secundarios es un agente terapéutico capaz de disminuir los niveles de células plasmáticas y/o células B en el sujeto.

5 Los modos específicos de administración de dexpramipexol o una sal del mismo dependerán de la indicación. El médico puede ajustar o valorar la selección de la vía de administración específica y el régimen de dosis de acuerdo con métodos conocidos por el médico para obtener la respuesta clínica óptima. La cantidad de compuesto a administrar puede ser la cantidad que sea terapéuticamente eficaz. La dosis a administrar puede depender de las características del sujeto que se está tratando, por ejemplo, el animal o sujeto humano particular tratado, la edad, el peso, el índice de masa corporal, el área de superficie corporal, la salud, los tipos de tratamiento concurrente, si lo hubiera, y la frecuencia de tratamientos, y puede ser determinado fácilmente por un experto en la técnica (*por ejemplo*, por el médico).

10 En las modalidades descritas en la presente descripción, la cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse en una composición farmacéutica. Cada una de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción puede usarse en cualquiera de los métodos o regímenes de dosificación descritos en la presente descripción.

15 En algunas modalidades, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede incluir la administración de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una forma de liberación controlada.

20 Las composiciones farmacéuticas que contienen dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis sólida pueden incluir, pero no se limitan a, cápsulas blandas, comprimidos, cápsulas, sellos, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos; formas de dosificación tópica que incluyen, pero no se limitan a, soluciones, polvos, emulsiones fluidas, suspensiones fluidas, semisólidos, ungüentos, pastas, cremas, geles y jaleas, y espumas; y formas de dosificación parenteral que incluyen, pero no se limitan a, soluciones, suspensiones, emulsiones y polvo seco; que comprendan una cantidad eficaz de un polímero o copolímero de la presente invención.

25 También se sabe en la técnica que los ingredientes activos pueden estar contenidos en dichas composiciones con diluyentes, cargas, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, tensoactivos, vehículos hidrófobos, vehículos solubles en agua, emulsionantes, tampones, humectantes, hidratantes, solubilizantes, conservantes y similares, farmacéuticamente aceptables. Los medios y métodos de administración son conocidos en la técnica y un experto puede consultar diversas referencias farmacológicas como guía. Por ejemplo, Farmacéutica moderna, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); y Goodman & Gilman, The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6.a edición, MacMillan Publishing Co., Nueva York (1980)), se pueden consultar.

30 En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden ser adecuadas para la administración oral como, por ejemplo, una forma de dosificación oral sólida o una cápsula, y en ciertas modalidades, la composición puede ser una tableta. Dichos comprimidos pueden incluir cualquier número de agentes adicionales tales como, por ejemplo, uno o más aglutinantes, uno o más lubricantes, uno o más diluyentes, uno o más agentes tensoactivos, uno o más agentes dispersantes, uno o más colorantes, y similares. Tales comprimidos pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, por compresión o moldeo. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes de la composición en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, y las tabletas moldeadas se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos, de algunas modalidades, pueden estar sin revestir y en otras modalidades, pueden revestirse mediante técnicas conocidas.

35 En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en un núcleo de gragea con revestimientos adecuados. En tales modalidades, pueden prepararse núcleos de grageas mediante el uso de soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. En algunas modalidades, pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo. En otras modalidades más, las composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol preparada para administración oral pueden incluir, pero no se limitan a, cápsulas de ajuste rápido hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas tales como, por ejemplo, lactosa, aglutinantes tales como, por ejemplo, almidones y/o lubricantes tales como, por ejemplo, talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o glicoles de polietileno líquidos. Además, pueden adicionarse los estabilizadores. Todas las composiciones para la administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración.

40 En las modalidades en las que se recubren los núcleos de las tabletas y las grageas, los recubrimientos pueden retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Además, dichos recubrimientos pueden adaptarse para la liberación de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un patrón predeterminado (por ejemplo, para lograr una composición de

liberación controlada) o pueden adaptarse para no liberar el compuesto activo hasta después del paso del estómago (revestimiento entérico). Los revestimientos adecuados abarcados por tales modalidades pueden incluir, pero no se limitan a, revestimiento de azúcar, revestimiento de película (por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, metil hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, polietilenglicoles y/o polivinilpirrolidona), o una revestimiento entérico (por ejemplo, copolímero de ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, goma laca y/o etilcelulosa). Además, se puede incorporar un material de retardo temporal tal como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo en los revestimientos de algunas modalidades. En otras modalidades más, las composiciones de comprimidos sólidos pueden incluir un recubrimiento adaptado para proteger la composición de cambios químicos no deseados, por ejemplo, para reducir la degradación química antes de la liberación del principio activo.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas que incluyen dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden preparar como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos adecuados para inyección. En tales modalidades, tales composiciones líquidas pueden incluir además agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes o dispersantes formulados para administración parenteral. Dichas composiciones inyectables se pueden administrar por cualquier vía, por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarterial o en bolo o infusión continua, y en las modalidades en las que las composiciones inyectables se administran mediante infusión continua, dicha infusión se puede realizar por un período de 15 minutos a aproximadamente horas. En ciertas modalidades, las composiciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificaciones unitarias, por ejemplo, en ampollas o en envases de dosis múltiples, con un conservante añadido.

En otras modalidades, el dexpramipexol puede formularse como una preparación de depósito, y tales composiciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Las inyecciones de depósito se pueden administrar de 1 a aproximadamente 6 meses o en intervalos más largos. En algunas modalidades, la frecuencia de dosis del dexpramipexol descrito en la presente descripción, administradas mediante inyección de depósito puede ser una vez al mes, cada tres meses o una vez al año. Los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o en resinas de intercambio iónico, o en derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

En otras modalidades más, se pueden formular composiciones farmacéuticas que incluyan dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para administración bucal o sublingual. En tales modalidades, las composiciones farmacéuticas se pueden preparar como comprimidos masticables, masas fundidas instantáneas o grageas formuladas de cualquier manera convencional.

En otras modalidades más, se pueden formular composiciones farmacéuticas que incluyen dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su administración por inhalación. En tales modalidades, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de presentación en forma de aerosol a partir de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse al proporcionar una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y los cartuchos para su uso, por ejemplo, en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

En modalidades adicionales, las composiciones farmacéuticas que incluyen dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, incluyendo, pero sin limitarse a, un aerosol intranasal o por inhalación pulmonar con un vehículo apropiado. Una vía de administración adecuada es una forma de depósito formulada a partir de un polímero adecuado biodegradable, por ejemplo, poli-D, L-lactida-coglicólido como microcápsulas, microgránulos o implantes cilíndricos que contienen dexpramipexol disperso.

En modalidades adicionales, las composiciones farmacéuticas que incluyen dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

En algunas modalidades, se pueden formular composiciones farmacéuticas que incluyen dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para administración transdérmica. Por ejemplo, tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse para aplicarse a un emplastro o aplicarse mediante sistemas terapéuticos transdérmicos suministrados al sujeto. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas y terapéuticas que incluyen dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para administración transdérmica pueden incluir vehículos o excipientes sólidos o en fase de gel adecuados, tales como, entre otros, carbonato cálcico, fosfato cálcico, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como, por ejemplo, polietilenglicoles. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas que incluyen dexpramipexol pueden administrarse solas como un único agente terapéutico. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas que incluyen dexpramipexol se pueden administrar en combinación con uno o más de otros ingredientes activos, tales como, por ejemplo, adyuvantes, inhibidores

de proteasa u otros fármacos o compuestos compatibles donde tal combinación se considere deseable o ventajosa, para lograr los efectos deseados de los métodos descritos en la presente descripción.

5 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden prepararse, empaquetarse o venderse a granel como una sola dosis unitaria o como múltiples dosis unitarias y pueden administrarse de manera convencional por cualquier vía en la que sean activas. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse por vía oral, oftálmica, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, intraventricular, transdérmica, subcutánea, intraperitoneal, intravascular, intranasal, enteral, tópica, sublingual, rectal, por inhalación, por inyecciones de depósito o mediante implantes o mediante el uso de cremas vaginales, supositorios, pesarios, anillos vaginales, supositorios rectales, dispositivos intrauterinos y formas transdérmicas tales como parches y cremas. Los modos de administración específicos dependerán de la indicación. La selección de la vía de administración específica y el régimen de dosis puede ser ajustada o titulada por el médico de acuerdo con métodos conocidos para obtener la respuesta clínica óptima. Todos los métodos descritos en la presente descripción se pueden llevar a cabo administrando dexpramipexol por cualquier vía de administración descrita en la presente descripción. Además, el dexpramipexol puede administrarse mediante el uso de cualquier vía de administración para todos los regímenes de dosificación descritos en la presente descripción. Las composiciones y cantidades de ingredientes no activos en tal composición pueden depender de la cantidad de ingrediente activo y del tamaño y forma de la tableta o cápsula. Dichos parámetros pueden ser fácilmente apreciados y comprendidos por un experto en la técnica.

20 En algunas modalidades, los compuestos farmacéuticos se pueden formular fácilmente combinando estos compuestos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten formular los compuestos como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por parte de un sujeto a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener añadiendo un excipiente sólido, opcionalmente triturando la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cargas tales como azúcares, que incluyen, pero no se limitan a, lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, pero sin limitarse a, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona (PVP). En algunas modalidades, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como, pero sin limitarse a, la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de los mismos tal como alginato de sodio.

35 En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede incluir un diluyente en una cantidad de aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 % en peso de dicha composición; opcionalmente, un segundo diluyente en una cantidad de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso de dicha composición; opcionalmente, un desintegrante en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 6 %, de dicha composición; opcionalmente, un lubricante en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % de dicha composición; y dexpramipexol. En modalidades adicionales, la composición farmacéutica puede incluir cualquier cantidad o combinación de celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa sódica, crospovidona, estearato de magnesio croscarmelosa o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede incluir celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio o una combinación de los mismos. En otras modalidades, la composición farmacéutica puede incluir celulosa microcristalina en una cantidad de 20 % a 50 % en peso, aproximadamente, de dicha composición; manitol en una cantidad de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso de dicha composición; crospovidona en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 6 % de dicha composición; estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % de dicha composición; y dexpramipexol.

50 La composición farmacéutica puede tener una pureza quiral para el dexpramipexol de al menos 99,5 %, preferentemente al menos 99,6 %, preferentemente al menos 99,7 %, preferentemente al menos 99,8 %, preferentemente al menos 99,9 %, preferentemente al menos 99,95 %, o con mayor preferencia al menos 99,99 %. En algunas modalidades, la pureza quiral del dexpramipexol es del 100 %. En algunas modalidades, la composición tiene una pureza quiral para el dexpramipexol del 99,9 % o más. En algunas modalidades, la composición tiene una pureza quiral para el dexpramipexol del 99,99 % o más. La alta pureza quiral del pramipexol que se usa en la presente descripción, dexpramipexol, permite composiciones terapéuticas que pueden tener un amplio intervalo de dosis individual y diaria.

55 Las modalidades para cantidades de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica, pureza quiral y forma de dosificación, que se describen en la presente descripción por separado por razones de brevedad, se pueden unir en cualquier combinación adecuada.

60 En una modalidad adicional, una composición farmacéutica puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de dosis NOAEL de pramipexol. La composición farmacéutica puede comprender además un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales modalidades pueden incluir además uno o más diluyentes, uno o más desintegrantes, uno o más lubricantes, uno o más pigmentos o colorantes, uno o más gelatinas, uno o más plastificantes y similares.

65

- En algunas modalidades, la cantidad de dosis de NOAEL de pramipexol es menor de aproximadamente 1,50 mg. En otras modalidades, la cantidad de dosis de NOAEL de pramipexol es una cantidad que no excede de aproximadamente 1,0 mg. En ciertas modalidades, la cantidad de dosis de NOAEL de pramipexol es una cantidad que no excede de 0,75 mg, aproximadamente, 0,5 mg, aproximadamente, 0,25 mg, aproximadamente, 0,125 mg, aproximadamente, o 0,05 mg, aproximadamente. En algunas modalidades, la cantidad de dosis de NOAEL de pramipexol es menos de 0,5 mg, aproximadamente, menos de 0,125 mg, aproximadamente, o menos de 0,05 mg, aproximadamente. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol y una cantidad NOAEL de pramipexol se administran en una forma de dosis unitaria única.
- 10 Las modalidades de la invención no se limitan a ningún agente particular abarcado por las clases de agentes descritas anteriormente, y cualquier agente que se encuentre dentro de cualquiera de estas categorías puede utilizarse en las modalidades de la invención. Se proporcionan ejemplos no limitantes de tales agentes para mayor claridad. Cualquiera de los agentes secundarios descritos anteriormente puede ser útil en modalidades de la invención.
- 15 Las modalidades para estados de enfermedad, tipo de sujeto, cantidades de dosis diarias, cantidades terapéuticamente efectivas, cantidades de dosis de nivel sin efectos adversos observables, cantidades de dosis no efectivas, composiciones farmacéuticas y purezas quirales para los métodos de la invención, que se describen en la presente descripción por separado, en aras de la brevedad, se pueden unir en cualquier combinación adecuada.
- 20 A menos que se indique de cualquier otra manera, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tal peso molecular, condiciones de reacción, etcétera usados en la descripción y en las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". En consecuencia, a menos que se indique de cualquier otra manera, los parámetros numéricos establecidos en la descripción y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar en dependencia de las propiedades deseadas que se desean obtener mediante la presente invención. Por lo menos, y no como un intento de limitar la solicitud de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe al menos interpretarse a la luz del número de dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo habituales. A pesar de que los intervalos y parámetros numéricos que exponen el alcance amplio de la invención son aproximaciones, los valores numéricos que se exponen en los ejemplos específicos se informan tan precisos como es posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene ciertos errores inherentes que resultan de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de prueba.
- 25 30 La enumeración de los intervalos de valores en la presente descripción pretende servir simplemente como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra dentro del intervalo. A menos que se indique de otra manera en la presente descripción, cada valor individual se incorpora en la descripción como si se enumerara individualmente en la presente descripción. Todos los métodos que se describen en la presente descripción pueden llevarse a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra manera en la presente descripción o que el contexto lo contradiga claramente de otra manera. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en la presente simplemente tiene el propósito de ilustrar mejor la invención y no representa una limitación en el alcance de la invención que se reivindica de cualquier otra manera. El lenguaje en la descripción no deberá interpretarse como indicación de cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.
- 35 40 Las agrupaciones de elementos alternativos o modalidades de la invención descritos en la presente descripción no deben interpretarse como limitaciones. Cada miembro del grupo se podría referir a y reivindicar de forma individual o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos encontrados en la presente descripción. Se prevé que uno o más miembros de un grupo se podrían incluir en, o eliminar de, un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando ocurre cualquier inclusión o supresión de ese tipo, la descripción considera contener el grupo modificado cumpliendo de este modo con la descripción escrita de todos los grupos de Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.
- 45 50 En la presente descripción se describen ciertas modalidades de esta invención, que incluyen el mejor modo conocido de los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, las variaciones a estas modalidades descritas serán evidentes para los expertos en la técnica al leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la técnica empleen tales variaciones según sea adecuado, y los inventores pretenden que la invención se practique de cualquier otra manera a la descrita específicamente en la presente descripción. En consecuencia, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia enunciada en las reivindicaciones adjuntas a este documento como se permite por la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos anteriormente descritos en todas las posibles variaciones de ésta se abarcan por la invención a menos que se indique de cualquier otra manera en la presente descripción o que se contradiga claramente de cualquier otra manera por el contexto.
- 55 60 Las modalidades específicas descritas en la presente descripción pueden limitarse además en las reivindicaciones que usan el lenguaje de "que consiste de" o "que consiste esencialmente de" en lugar de "que comprende". Cuando se usa en las reivindicaciones, ya sea tal y como se presentaron o añadidas como enmiendas, el término de transición "que consiste en" excluye cualquier elemento, etapa, o ingrediente que no se especifica en las reivindicaciones. El término de transición "que consiste esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a las etapas o materiales especificados y aquellos
- 65

que no afectan materialmente la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s). Las modalidades de la invención así reivindicadas se describen y habilitan inherentemente o expresamente en la presente descripción

5 En conclusión, se debe entender que las modalidades de la invención descritas en la presente son ilustrativas de los principios de la presente invención. Otras modificaciones que se podrían emplear están dentro del alcance de la invención. De este modo, a manera de ejemplo, pero no de limitación, las configuraciones alternativas de la presente invención se podrían usar de acuerdo con las enseñanzas de la presente descripción. En consecuencia, la presente invención no se limita a lo que precisamente se mostró y describió.

10 Ejemplo 1

Efectos del dexpramipexol sobre los eosinófilos en mini cerdos

15 En un estudio de toxicología de 39 semanas con dosis repetidas, se administró a los mini cerdos 0, 7,5, 25 y 75 mg/kg de dexpramipexol mediante sonda oral diaria hasta el Día 45 del Estudio y a 0, 7,5, 25 y 50 mg/kg de dexpramipexol desde el Día 46 del Estudio para completar el estudio. Como se muestra en la Figura 1, el dexpramipexol produjo una reducción de los eosinófilos dependiente de la dosis y del tiempo. Los efectos del tratamiento con dexpramipexol sobre los eosinófilos de los mini cerdos fueron estadísticamente significativos a las 39 semanas en el grupo de 25 mg/kg y en todos los puntos temporales en el grupo de 50/75 mg/kg. Estas diferencias no se consideraron adversas desde una perspectiva de seguridad.

Ejemplo 2

25 Reducciones de eosinófilos y basófilos en un ensayo de fase 2 en sujetos con ELA

En un ensayo de fase 2 en ELA, se observó una disminución dependiente de la dosis y del tiempo en los recuentos de eosinófilos entre los sujetos que recibieron tratamiento con dexpramipexol. El ensayo de fase 2 fue un estudio doble ciego de dos partes que evaluó la seguridad, la tolerabilidad y los efectos clínicos del dexpramipexol en pacientes con ELA.

30 En la Parte 1, los sujetos se asignaron al azar a placebo (n = 27), 50 mg/día (n = 23), 150 mg/día (n = 26) o 300 mg/día de dexpramipexol (n = 26) durante 12 semanas. Desde la línea de base hasta la semana 12, la media de eosinófilos en suero aumentó en un 29,2 % en el grupo de placebo y disminuyó en un 18,2 % (p=0,0370), 69,9 % (p <0,0001) y 42,9 % (p=0,0008) en los grupos de 50 mg, 150 mg y 300 mg, respectivamente (Figura 2A).

35 Durante un período de lavado de un mes después de la semana 12, los eosinófilos medios en la semana 16 se recuperaron al 47 % y 73 % de los niveles en la línea de base, en los grupos de 150 y 300 mg/día, respectivamente.

40 Después del lavado del fármaco, los sujetos de la parte 2 reasignados al azar a 150 mg dos veces al día tuvieron una mayor disminución de eosinófilos desde la semana 16 a la semana 40, que los sujetos reasignados al azar a 25 mg dos veces al día (78,9 % frente a 17,6 %, p=0,011).

Ejemplo 3

45 Efectos reductores de eosinófilos y de basófilos del dexpramipexol en un ensayo de fase 3

El ensayo clínico de fase 3 fue un estudio doble ciego de dexpramipexol en pacientes con ELA aleatorizados 1:1 a placebo o tratamiento diario de dexpramipexol 300 mg. Los parámetros hematológicos se recopilaron como parte del control de seguridad de rutina. Los recuentos de eosinófilos y basófilos se analizaron retrospectivamente por visita.

50 Los niveles de eosinófilos se resumieron en los puntos de tiempo disponibles y se analizaron mediante ANOVA probando el efecto del tratamiento frente al placebo sobre los cambios medios en los recuentos de eosinófilos en suero desde la línea de base. Sujetos con eosinófilos de 0 a $0,02 \times 10^9/L$ en la línea de base (que constituyen menos del 2 % de todos los sujetos analizados) fueron censurados del análisis primario debido a la limitación inherente de observar una disminución desde la línea de base.

55 El efecto reductor de eosinófilos se desarrolló lentamente, alcanzó la meseta alrededor del mes 4 y persistió hasta el mes 12 (Figura 2B). Se observó una profunda disminución en el recuento de eosinófilos en sangre periférica después de 8-12 semanas de tratamiento con dexpramipexol que persistió durante la duración del ensayo. El análisis estadístico del cambio desde el valor en la línea de base se realizó en el mes 6 para eliminar el efecto de los abandonos del estudio en los meses posteriores. En este momento, los recuentos medios de eosinófilos se redujeron en un 68,4 % con respecto al valor en la línea de base (p<0,0001).

60 El efecto del dexpramipexol en la reducción del recuento de eosinófilos se observó en la mayoría de los pacientes, y el 77,5 % de los sujetos tratados con dexpramipexol experimentaron una disminución del 50 % o más en el recuento de eosinófilos después de 6 meses de tratamiento.

65

La ELA no se asocia típicamente con una respuesta inflamatoria sistémica y en consecuencia, los recuentos de eosinófilos en la línea de base en los grupos tratados con dexpramipexol y placebo de 0,129 y 0,127 x 10⁹/L, respectivamente, estaban dentro del intervalo de referencia. Sin embargo, el efecto reductor de eosinófilos del dexpramipexol no disminuyó en sujetos (n=42) con recuentos de eosinófilos más altos (es decir >0,25 x 10⁹/L), entre los cuales se observó una disminución del 75 % después de 6 meses de tratamiento (datos no mostrados).

Los cambios en los recuentos de basófilos también se analizaron en el ensayo de fase 3. Como se muestra en la figura 3A, los recuentos de basófilos, como los de eosinófilos, disminuyeron lentamente, alcanzaron una meseta alrededor del mes 4 y permanecieron reducidos durante la duración del tratamiento hasta el mes 12. En el análisis de seis meses, el recuento medio de basófilos se redujo en un 45,5 % con respecto al valor de la línea de base (p<0,0001).

Ejemplo 4

Efectos del dexpramipexol en sujetos de ensayos clínicos de ELA con hipereosinofilia en la línea de base

Los parámetros basales se revisaron en los estudios de fase 2 y fase 3 de dexpramipexol en ELA para identificar sujetos con recuentos de eosinófilos significativamente elevados antes de iniciar el tratamiento con dexpramipexol. Como se muestra en la figura 4A, un sujeto de Fase 2 con hipereosinofilia en la línea de base de la Parte 2 mostró una disminución en los recuentos de eosinófilos con el tratamiento con dexpramipexol. La reducción sustancial de eosinófilos persistió durante el período en el que el sujeto permaneció con dexpramipexol hasta el mes 12.

Como se muestra en la figura 4B, un sujeto de Fase 3 con recuentos de eosinófilos elevados al en la línea de base también mostró una disminución en los recuentos de eosinófilos con el tratamiento con dexpramipexol. Este sujeto tuvo el recuento de eosinófilos más alto en la línea de base en el grupo de tratamiento con dexpramipexol en el estudio de fase 3 y mostró una disminución en los recuentos de eosinófilos durante el tratamiento. La reducción sustancial de eosinófilos persistió durante el período en el que el sujeto permaneció con dexpramipexol hasta el mes 12.

Ejemplo 5

Efectos hematológicos del dexpramipexol

Los parámetros hematológicos se midieron en un estudio de fase 3 de dexpramipexol en ELA. Debido a la alta tasa de mortalidad entre los pacientes con ELA, incluidos los sujetos del ensayo de fase 3, se eligieron los parámetros hematológicos obtenidos en la visita del mes 6 para el análisis, para eliminar el efecto de los abandonos del estudio en los meses posteriores. En el mes 6 en el estudio de Fase 3, todos los tipos de células mieloides y linfoides medidos mostraron reducciones medias estadísticamente significativas desde la línea de base, aunque la magnitud del efecto fue mayor para los eosinófilos, que disminuyeron un 68,4 % desde la línea base, y los basófilos, que disminuyeron un 45,5 % desde la línea de base (Figura 5). En particular, entre los parámetros hematológicos, no hubo efecto del dexpramipexol sobre los glóbulos rojos o las plaquetas en comparación con el grupo de control.

Ejemplo 6

Efectos del dexpramipexol en la médula ósea de ratones

El estudio consistió en 3 grupos de ratones BALB/cByJ (10 ratones por grupo). Los ratones recibieron tratamientos diarios por sonda de 30 mg/kg, 100 mg/kg de dexpramipexol o vehículo de control durante 70 días. La médula ósea se procesó en suspensiones de células individuales y las células se tiñeron con anticuerpos fluorescentes conjugados para analizar las etapas de desarrollo de las células mediante citometría de flujo. A. El dexpramipexol redujo el número de marcadores de superficie celular Sca1⁺ c-Kit⁺ de células que son de linaje negativo, que en la médula ósea son células madre hematopoyéticas multipotentes, después del tratamiento con cualquiera de las dosis en comparación con el con el grupo control de tratamiento con vehículo. B. El dexpramipexol redujo células positivas a Siglec-F^{bajo} IL5R α ^{alto}, marcador de células B, basófilos y otras poblaciones de células en desarrollo, después del tratamiento con cualquier dosis en comparación con el grupo control de tratamiento con vehículo. Las columnas representan la media de cada grupo y la barra de error indica el error estándar de la media. Los asteriscos denotan significación estadística entre los grupos de tratamiento y el grupo de control del vehículo por ANOVA de una vía (* p ≤ 0,05, ** p ≤ 0,01).

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células B caracterizado por niveles elevados de células B en un sujeto, en donde el trastorno de células B se selecciona del grupo que consiste en linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma de zona marginal, linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia linfoblástica de células B precursoras, leucemia de células pilosas.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células B caracterizado por niveles elevados de células B en un sujeto, en donde la afección se caracteriza además por niveles elevados de prolinfocitos B por encima de aproximadamente 55 % en la sangre periférica.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células B caracterizado por niveles elevados de células B en un sujeto, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se selecciona de un grupo que consiste en aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg al día, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg al día, y aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg al día.
4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células B caracterizado por niveles elevados de células B en un sujeto, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se selecciona de un grupo que consiste en una dosis de al menos aproximadamente 150 mg, una dosis de al menos aproximadamente 300 mg, y una dosis de al menos aproximadamente 600 mg.
5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células B caracterizado por niveles elevados de células B en un sujeto, en donde la administración de dicha composición se selecciona de un grupo que consiste en administrar una fracción de la cantidad terapéuticamente eficaz dos o más veces al día, administrar una dosis igual a aproximadamente la mitad de una cantidad terapéuticamente eficaz diaria dos veces al día y administrar la dosis cada 12 horas.
6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células B caracterizado por niveles elevados de células B en un sujeto, en donde dicha composición se administra a aproximadamente 150 mg dos veces al día.
7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células B caracterizado por niveles elevados de células B en un sujeto, que comprende además un segundo agente terapéutico en donde dicho segundo agente terapéutico se administra por separado, simultáneamente o secuencialmente.
8. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células plasmáticas caracterizado por niveles elevados de células plasmáticas en la médula ósea en un sujeto, en donde el trastorno de células plasmáticas se selecciona del grupo que consiste en gammapatía monoclonal de significado incierto, amiloidosis sistémica primaria, mieloma múltiple, mieloma latente, mieloma no secretor, plasmocitoma, leucemia de células plasmáticas.
9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células plasmáticas caracterizado por niveles elevados de células plasmáticas en la médula ósea en un sujeto, en donde la afección se caracteriza además por la presencia de proteínas monoclonales en suero en el sujeto, un aumento de proteínas monoclonales en la sangre periférica del sujeto, o disfunción ósea y renal.
10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células plasmáticas caracterizado por niveles elevados de células plasmáticas en la médula ósea en un sujeto, en donde la afección es gammapatía monoclonal de significado incierto o mieloma múltiple.
11. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células plasmáticas caracterizado por niveles elevados de células plasmáticas en la médula ósea en un sujeto, en donde los niveles elevados de células plasmáticas se seleccionan de un grupo que consiste en más del 10 % de células totales en la médula ósea, o más del 30 % de células totales en la médula ósea.

- 5 12. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células plasmáticas caracterizado por niveles elevados de células plasmáticas en la médula ósea en un sujeto, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se selecciona de un grupo que consiste en aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg al día, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg al día y aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg al día.
- 10 13. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células plasmáticas caracterizado por niveles elevados de células plasmáticas en la médula ósea en un sujeto, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se selecciona de un grupo que consiste en una dosis de al menos aproximadamente 150 mg, una dosis de al menos aproximadamente 300 mg, y una dosis de al menos aproximadamente 600 mg.
- 15 14. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células plasmáticas caracterizado por niveles elevados de células plasmáticas en la médula ósea en un sujeto, en donde la administración de dicha composición se selecciona de un grupo que consiste en administrar una fracción de la cantidad terapéuticamente eficaz dos o más veces al día, administrar una dosis igual a aproximadamente la mitad de una cantidad terapéuticamente eficaz diaria dos veces al día y administrar la dosis cada 12 horas.
- 20 15. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células plasmáticas caracterizado por niveles elevados de células plasmáticas en la médula ósea en un sujeto, en donde dicha composición se administra a aproximadamente 150 mg dos veces al día.
- 25 16. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexpramipexol para su uso en el tratamiento de un trastorno de células plasmáticas caracterizado por niveles elevados de células plasmáticas en la médula ósea en un sujeto, que comprende además un segundo agente terapéutico en donde dicho segundo agente terapéutico se administra por separado, simultáneamente o secuencialmente.
- 30

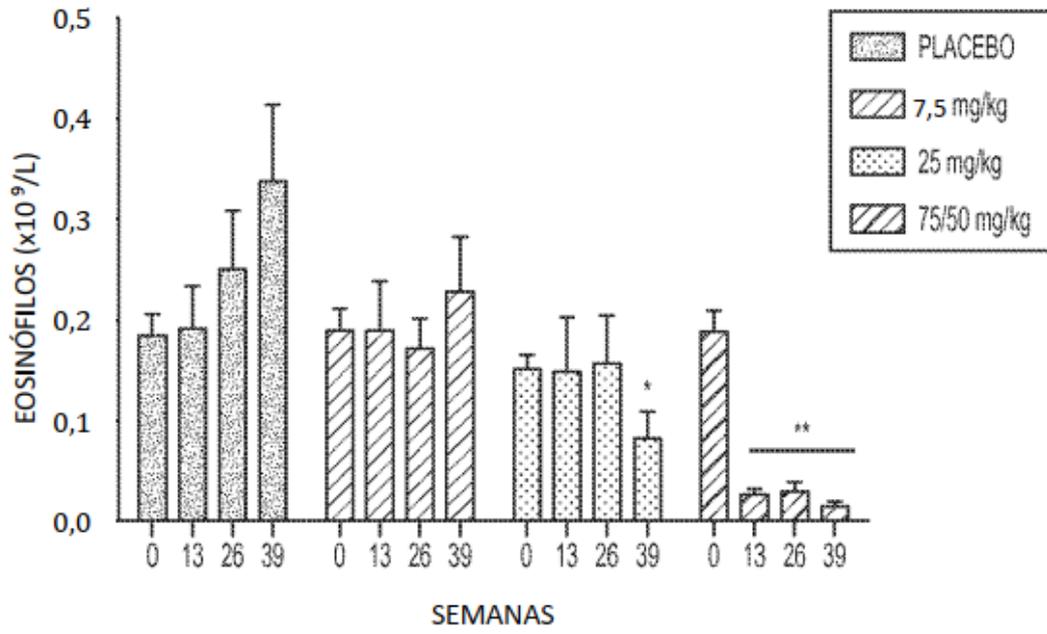


FIGURA 1

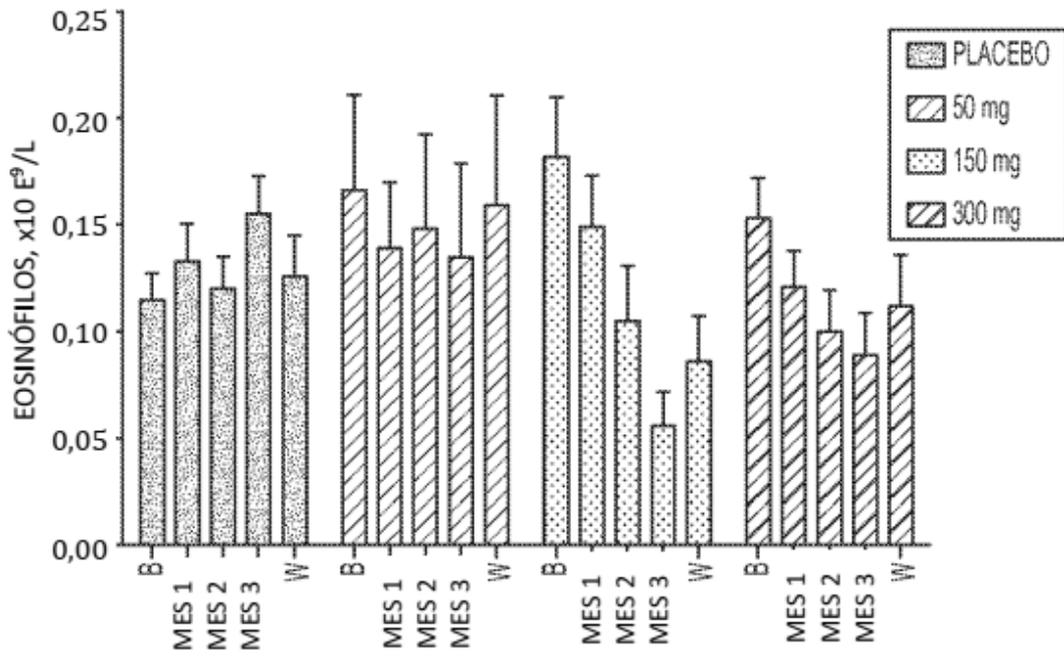


FIGURA 2A

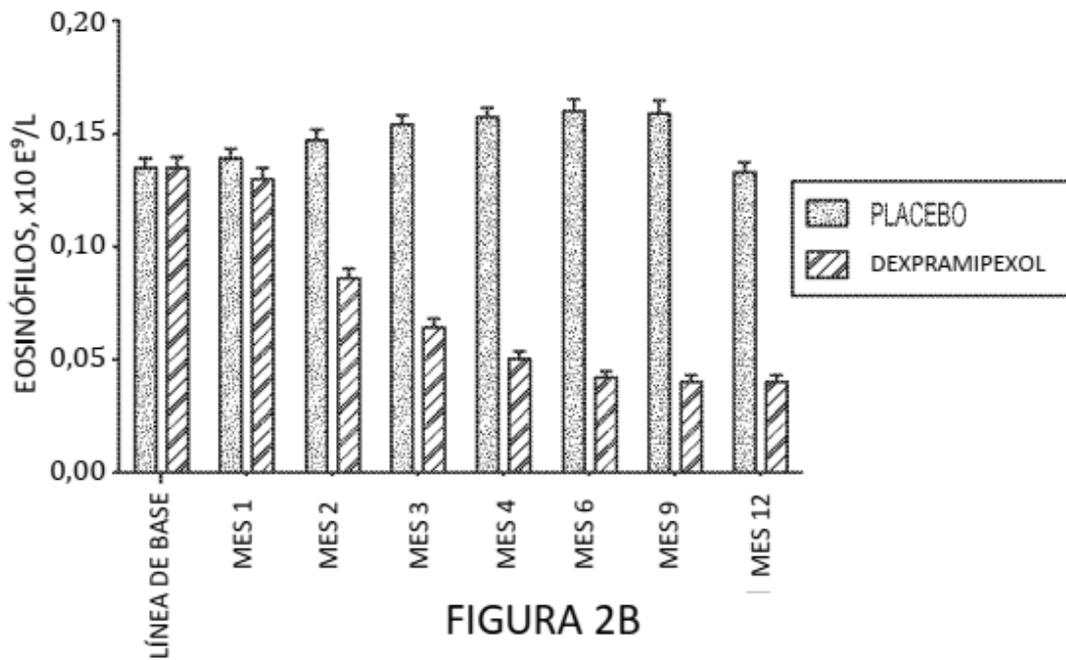


FIGURA 2B

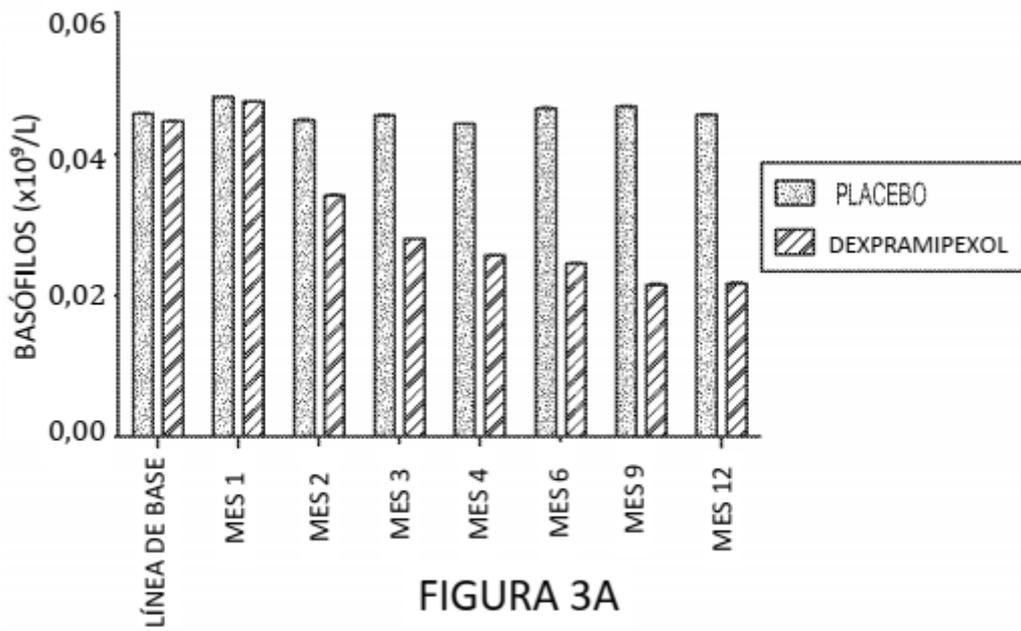


FIGURA 3A

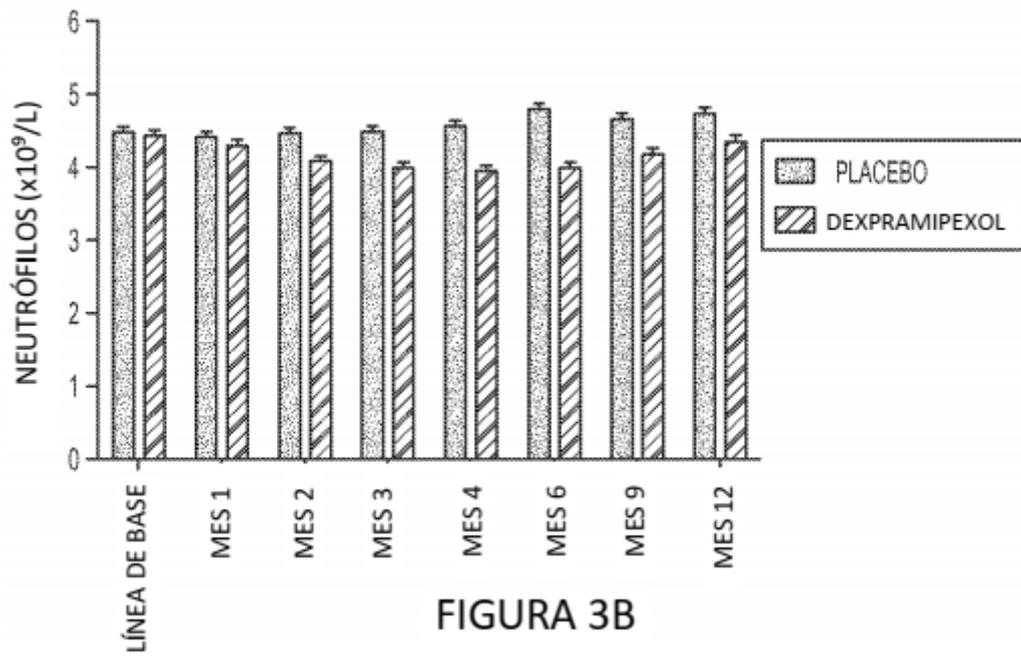


FIGURA 3B

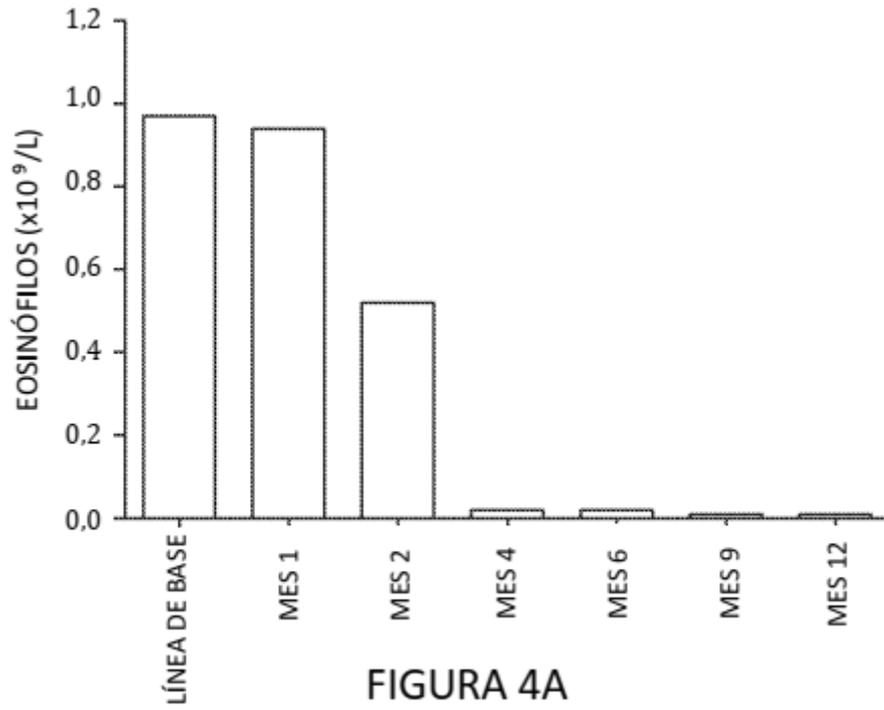


FIGURA 4A

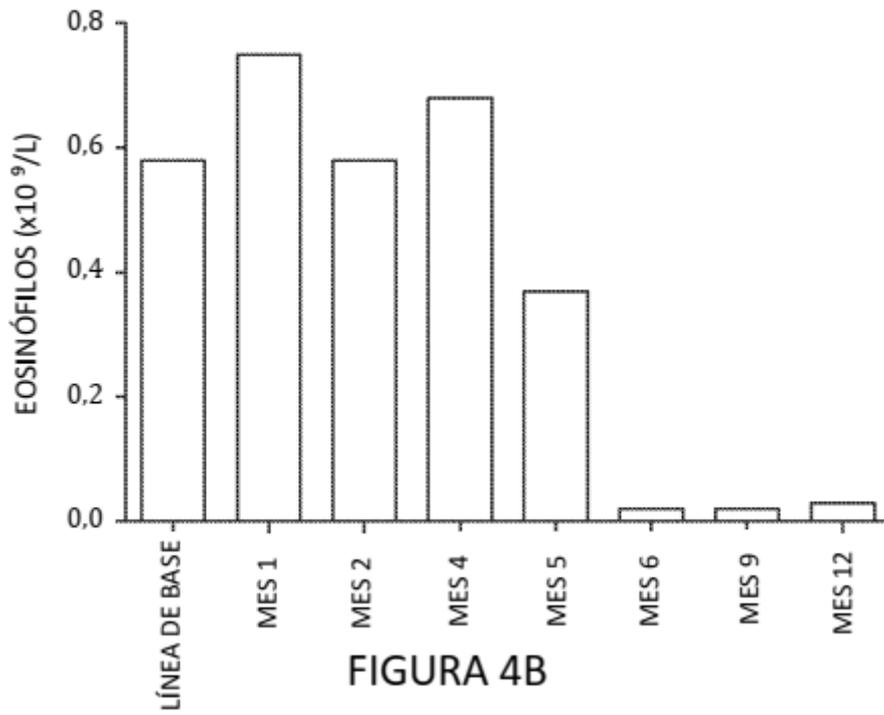


FIGURA 4B

PARÁMETRO	COHORTE	BASAL	MES 6	CAMBIO	VALOR p
GLÓBULOS BLANCOS x10 ⁹ /L	PLACEBO	6,90	7,2	4,3 %	< 0,0001
	TRATAMIENTO	6,79	6,01	-11,5 %	
EOSINÓFILOS x10 ⁹ /L	PLACEBO	0,133	0,159	19,5 %	< 0,0001
	TRATAMIENTO	0,133	0,042	-68,4 %	
BASÓFILOS x10 ⁹ /L	PLACEBO	0,045	0,046	2,2 %	< 0,0001
	TRATAMIENTO	0,044	0,024	-45,5 %	
NEUTRÓFILOS x10 ⁹ /L	PLACEBO	4,467	4,794	7,3 %	< 0,0001
	TRATAMIENTO	4,388	4,024	-8,3 %	
LINFOCITOS x10 ⁹ /L	PLACEBO	1,818	1,782	-2,0 %	< 0,0001
	TRATAMIENTO	1,784	1,54	-13,7 %	
MONOCITOS x10 ⁹ /L	PLACEBO	0,437	0,419	-4,1 %	< 0,0001
	TRATAMIENTO	0,433	0,377	-12,9 %	
GLÓBULOS ROJOS x10 ¹² /L	PLACEBO	4,69	4,71	0,4 %	= 0,1123
	TRATAMIENTO	4,71	4,77	1,3 %	
PLAQUETAS x10 ⁹ /L	PLACEBO	255,9	276,6	8,1 %	= 0,4925
	TRATAMIENTO	250,3	266,9	6,6 %	

FIGURA 5

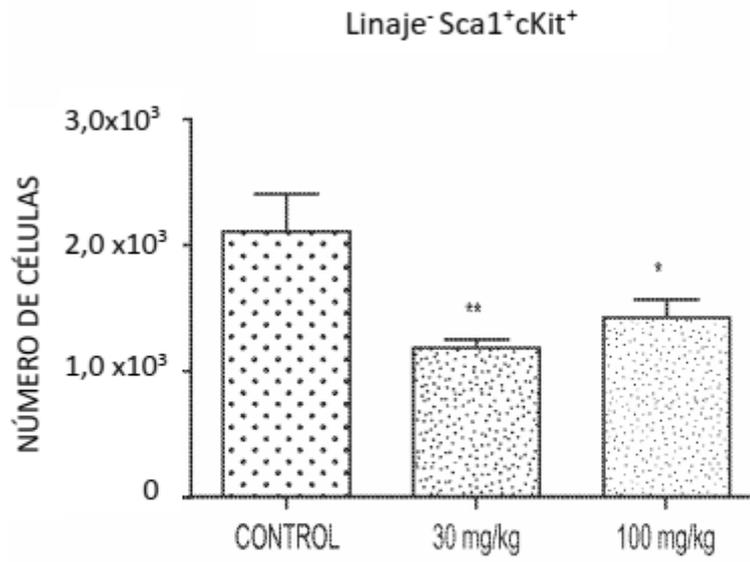


FIGURA 6A

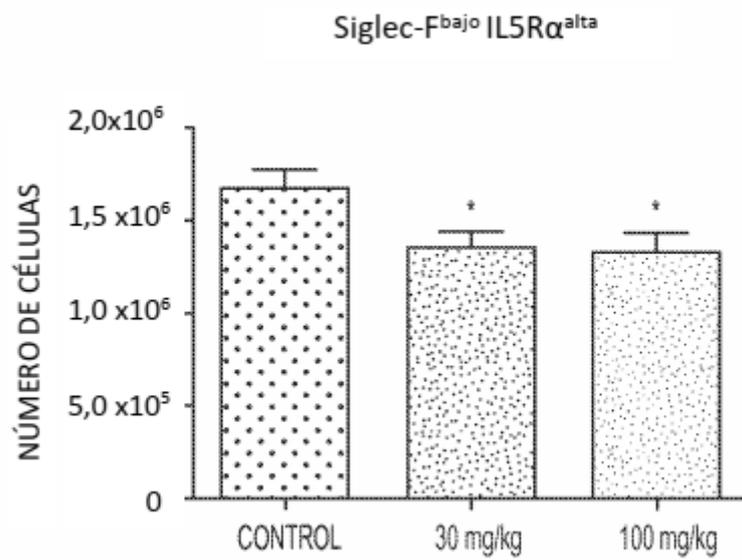


FIGURA 6B