



No. 11-178793-00000-0000

Fecha: 2011-12-26 17:15:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A01N 43/78**

71. SOLICITANTE **KNOPP NEUROSCIENCES, INC**

DOMICILIO **PITTSBURGH, ESTADO DE**
PENSILVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **26 DIC 2011**

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-178793- -00000-0000

Fecha: 2011-12-26 17:15:58
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 139

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **KNOPP NEUROSCIENCES, INC.**

Dirección: 2100 Wharton Street, Suite 615,
Pittsburgh, PA 15203, Estados unidos de
América.

Nacionalidad o Domicilio: Pittsburgh, Estado de
Pensilvania, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá,
Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: GRIBKOFF, Valentin y BOZIK, Michael, E.

Dirección: 142 Williams Road, Wallingford, CT 06492 y 108 Heidcrest Drive,
Pittsburg, PA 15237, Estados unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/039379

Fecha: 21/06/10

Publicación Internacional No. WO 2010/148409 A1

Fecha: 23/12/10

⑥

Título (54)

**"COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR LA ESCLEROSIS LATERAL
AMIOTRÓFICA"**

⑦

Clasificación Internacional (51) A01N 43/78

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

19/06/09

61/218,659

US

09/12/09

61/267,945

US

24/03/10

61/317,118

US

18/06/10

61/356,439

⑨

Comprobante de Pago No. 11-120484

Fecha: 13/12/2011

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones y dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación y Opinión Escrita.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 120484
		Bogotá D.C., Diciembre 13 de 2011 - 08:12:39

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.	NI 830.022.145
-----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157684262	12/12/2011	54.051.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00 571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-178793- -00000-0000
Fecha: 2011-12-26 17:15:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: A01N 43/78	
(22) Fecha de solicitud: 26-12-11		(71) Solicitante(s): KNOPP NEUROSCIENCES, INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/218,659	19-06-09	US
	61/267,945	09-12-09	US
	61/317,118	24-03-10	US
	61/356,439	18-06-10	US
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 19-01-12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 23-12-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 21-06-10		No. publicación: WO 2010/148409 A1	
No. de solicitud: PCT/US2010/039379			
(54) Título: "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA"			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Se describen composiciones farmacéuticas de dexpramipexol y métodos para usar tales composiciones para el tratamiento de la ALS.

Sector:

Industria Farmacéutica, específicamente composiciones que comprenden compuestos heterocíclicos que contienen un anillo central de 1,3-tiazol y preparaciones medicinales que comprenden dichos compuestos, las cuales son útiles para el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-12-11

(51) Clasificación Internacional: A01N 43/78

(71) Solicitante(s): **KNOPP NEUROSCIENCES, INC.**

(72) Inventor(es): GRIBKOFF, Valentin y BOZIK, Michael, E.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/218,659	19-06-09	US
	61/267,945	09-12-09	US
	61/317,118	24-03-10	US
	61/356,439	18-06-10	US

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19-01-12

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 21-06-10

No. de solicitud: **PCT/US2010/039379**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **23-12-10**

No. Publicación: **WO 2010/148409 A1**

(54) Título: **"COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA"**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Se describen composiciones farmacéuticas de dexamipexol y métodos para usar tales composiciones para el tratamiento de la ALS.

Sector:

Industria Farmacéutica, específicamente composiciones que comprenden compuestos heterocíclicos que contienen un anillo central de 1,3-tiazol y preparaciones medicinales que comprenden dichos compuestos, las cuales son útiles para el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-12-11

(51) Clasificación Internacional: A01N 43/78

(71) Solicitante(s): KNOPP NEUROSCIENCES, INC.

(72) Inventor(es): GRIBKOFF, Valentin y BOZIK, Michael, E.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/218,659	19-06-09	US
	61/267,945	09-12-09	US
	61/317,118	24-03-10	US
	61/356,439	18-06-10	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19-01-12

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 23-12-10

Fecha de presentación de la solicitud: 21-06-10

No. publicación: WO 2010/148409 A1

No. de solicitud: PCT/US2010/039379

(54) Título: "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA"



PCT

- (51) International Patent Classification:
A01N 43/78 (2006.01) A61K 31/425 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/039379
- (22) International Filing Date:
21 June 2010 (21.06.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/218,659 19 June 2009 (19.06.2009) US
61/267,945 9 December 2009 (09.12.2009) US
61/317,118 24 March 2010 (24.03.2010) US
61/356,439 18 June 2010 (18.06.2010) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **KNOPP NEUROSCIENCES, INC.** [US/US]; 2100 Wharton Street, Suite 615, Pittsburgh, PA 15203 (US).
- (72) Inventors: **GRIBKOFF, Valentin**; 142 Williams Road, Wallingford, CT 06492 (US). **BOZIK, Michael, E.**; 108 Heidcrest Drive, Pittsburgh, PA 15237 (US).
- (74) Agents: **O'BRIEN, Jonathan P.** et al.; Honigman Miller Schwartz and Cohn LLP, 350 East Michigan Avenue, Suite 300, Kalamazoo, MI 49007-3800 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report (Art. 21(3))

WO 2010/148409 A1

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions of dextramipexole and methods of using such compositions for the treatment of ALS are disclosed.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 131717.01302	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 10/39379	International filing date (day/month/year) 21 June 2010 (21.06.2010)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 19 June 2009 (19.06.2009)
Applicant KNOPP NEUROSCIENCES, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III).

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/39379

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 43/78; A61K 31/425 (2010.01)

USPC - 514/367

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC: 514/367Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 548/161 (see search terms below)Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST (PGPB,USPT,EPAB,JPAB), Google Scholar, Patentscope
Amyotrophic lateral sclerosis, treat\$, prevent\$, dextramipexole, R-pramipexole, (R)-pramipexole, R(+)-pramipexole, riluzole

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2009/0042956 A1 (BOZIK et al.) 12 February 2009 (12.02.2009) para [0011]-[0012], [0055], [0073], [0079], [0069], [0111], [0137], [0153], [0208], [0317]	1-3, 5-15, 18, 29-46, 49, 51-55 4, 16-17, 19-28, 47-48, 50
Y	US 2009/0149518 A1 (NISHII et al.) 11 June 2009 (11.06.2009) Table 1-13, para [0101]-[0102], [0162]-[0163]	4, 16-17, 19-22, 48, 50
Y	US 2005/0074865 A1 (AFEYAN et al.) 07 April 2005 (07.04.2005) para [0299], [0426]	23-28
Y	US 2008/0081041 A1 (NEMETH) 03 April 2008 (03.04.2008) para [0068], [0072], [0087]	47

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 August 2010 (18.08.2010)

Date of mailing of the international search report

25 AUG 2010

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: N. NICOLE ENDEJANN
PEPPER HAMILTON LLP
500 GRANT STREET, 50TH FLOOR
PITTSBURGH, PA 15219

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) **25 AUG 2010**

Applicant's or agent's file reference
131717.01302

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US 10/39379

International filing date (day/month/year)

21 June 2010 (21.06.2010)

Priority date (day/month/year)

19 June 2009 (19.06.2009)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A01N 43/78; A61K 31/425 (2010.01)

USPC - 514/367

Applicant KNOPP NEUROSCIENCES, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

18 August 2010 (18.08.2010)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US 10/39379

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a)).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 10/39379

Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement								
1.	Statement								
	Novelty (N)	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Claims</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">4, 13-14, 16-28, 30, 40-41, 45, 47-48, 50-51</td> <td style="width: 30%; text-align: right;">YES</td> </tr> <tr> <td>Claims</td> <td style="text-align: center;">1-3, 5-12, 15, 29, 31-39, 42-44, 46, 49, 52-55</td> <td style="text-align: right;">NO</td> </tr> </table>	Claims	4, 13-14, 16-28, 30, 40-41, 45, 47-48, 50-51	YES	Claims	1-3, 5-12, 15, 29, 31-39, 42-44, 46, 49, 52-55	NO	
Claims	4, 13-14, 16-28, 30, 40-41, 45, 47-48, 50-51	YES							
Claims	1-3, 5-12, 15, 29, 31-39, 42-44, 46, 49, 52-55	NO							
	Inventive step (IS)	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Claims</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">None</td> <td style="width: 30%; text-align: right;">YES</td> </tr> <tr> <td>Claims</td> <td style="text-align: center;">1-55</td> <td style="text-align: right;">NO</td> </tr> </table>	Claims	None	YES	Claims	1-55	NO	
Claims	None	YES							
Claims	1-55	NO							
	Industrial applicability (IA)	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Claims</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">1-55</td> <td style="width: 30%; text-align: right;">YES</td> </tr> <tr> <td>Claims</td> <td style="text-align: center;">None</td> <td style="text-align: right;">NO</td> </tr> </table>	Claims	1-55	YES	Claims	None	NO	
Claims	1-55	YES							
Claims	None	NO							
2.	Citations and explanations:								
	Claims 1-3, 5-12, 15, 29, 31-39, 42-44, 46, 49 and 52-55 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by US 2009/0042956 A1 to Bozik et al. (hereinafter 'Bozik'). Regarding claim 1, Bozik teaches a method for treating amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in a patient comprising administering to the patient an effective amount of about chirally pure (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole (para [0011], 'R-pramipexole'; para [0012]). Regarding claim 2, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein treating comprises slowing progression of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (para [0011]-[0012], 'treating'; para [0069]). Regarding claim 3, Bozik further teaches the method of claim 2, wherein the symptoms associated with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) are selected from group consisting of fine motor function and gross motor function (para [0111], 'impaired motor function'). Regarding claim 5, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein the effective amount is from about 50 mg to about 300 mg per day (para [0079], '100 mg/day to 600 mg/day'). Regarding claim 6, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein the effective amount is from about 150 mg to about 300 mg per day (para [0079], '100 mg/day to 600 mg/day'). Regarding claim 7, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein the effective amount is about 300 mg or more per day (para [0079], '100 mg/day to 600 mg/day'; para [0137], 'starting daily dose'). Regarding claim 8, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein administering comprises administering a dose equal to about half of the daily dose two times per day (para [0055], [0079], 'divided into several doses; two or three doses per day'). Regarding claim 9, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein administering comprises administering a dose equal to about half of a daily dose every 12 hours (para [0055], [0079], 'divided into several doses; two or three doses per day'). Regarding claim 10, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein administering comprises administering a dose equal to about one quarter of a daily dose four times per day (para [0055], [0079], 'divided into several doses; 1 to 5 doses per day'). Regarding claim 11, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein administering comprises administering about 150 mg two times per day (para [0137], 'daily dose of 300 mg/day'; para [0055], [0079], 'divided into several doses; two or three doses per day'). Regarding claim 12, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein administering comprises administering about 75 mg four times per day (para [0137], 'daily dose of 300 mg/day'; para [0055], [0079], 'divided into several doses; 1 to 5 doses per day'). Regarding claim 15, Bozik further teaches the method of claim 1, further comprising administering one or more other ALS treatments simultaneously or concurrently with administering about chirally pure (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole (para [0224], 'in combination with other active ingredients'). Regarding claim 29, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein an effective amount of about chirally pure (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole is administered in an initial dose and every administration thereafter (para [0137]-[0139], 'starting daily dose'; para [0317], '(R)-pramipexole can be dosed without the need for dose titration'). Regarding claim 31, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein the effective amount comprises a stable daily dose (para [0153]; para [0317], '(R)-pramipexole can be dosed without the need for dose titration'). Regarding claim 32, Bozik further teaches the method of claim 31, wherein the stable daily dose comprises from about 50 mg to about 300 mg of about chirally pure (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole (para [0180], '100 mg to 3000 mg'). -----continued in Supplemental Box-----								

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 10/39379

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:
For the purpose of this search and opinion, claim 21 has been assumed to depend on claims 19 or 20 and not on claims 25 or 26 as
drafted, based on claim description.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 10/39379

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Box No. V 2. Citations and explanations:

Regarding claim 33, Bozik further teaches the method of claim 31, wherein the stable daily dose comprises 1 to 5 unit doses per day (para [0079]).

Regarding claim 34, Bozik further teaches the method of claim 33, wherein each unit dose is a solid unit dose (para [0053], [0075]).

Regarding claim 35, Bozik further teaches the method of claim 31, wherein administering comprises administering one unit dose two times per day wherein each unit dose is equal to about half of the stable daily dose (para [0073], "divided into several doses; two or three doses per day").

Regarding claim 36, Bozik further teaches the method of claim 31, wherein administering comprises administering one unit dose once every 12 hours wherein each unit dose is equal to about half of the stable daily dose (para [0073], "divided into several doses; two or three doses per day").

Regarding claim 37, Bozik further teaches the method of claim 31, wherein administering comprises administering one unit dose four times per day wherein each unit dose is equal to about one quarter of the stable daily dose (para [0073], "divided into several doses; 1 to 5 doses per day").

Regarding claim 38, Bozik further teaches the method of claim 31, wherein administering comprises administering two unit doses wherein each unit dose is about 150 mg two times per day (para [0137], "daily dose of 300 mg/day"; para [0055], [0073], "divided into several doses; two or three doses per day").

Regarding claim 39, Bozik further teaches the method of claim 31, wherein administering comprises administering four unit doses wherein each unit dose is about 75 mg four times per day (para [0137], "daily dose of 300 mg/day"; para [0055], [0073], "divided into several doses; 1 to 5 doses per day").

Regarding claim 42, Bozik further teaches the method of claim 31, wherein the stable daily dose is consistent throughout a treatment regimen (para [0153]; para [0317], "(R)-pramipexole can be dosed without the need for dose titration").

Regarding claim 43, Bozik further teaches the method of claim 31, wherein an initial daily dose is equal to each daily dose thereafter (para [0153]; para [0317], "(R)-pramipexole can be dosed without the need for dose titration").

Regarding claim 44, Bozik further teaches the method of claim 31, wherein there is not titration before administering the stable daily dose (para [0317], "(R)-pramipexole can be dosed without the need for dose titration").

Regarding claim 46, Bozik further teaches the method of claim 1, further comprising monitoring the patient (para [0208]).

Regarding claim 49, Bozik further teaches the method of claim 1, further comprising monitoring the patient's gross motor function (para [0208], "increased muscle control").

Regarding claim 52, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein the patient is predisposed to amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and is not exhibiting symptoms of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (para [0068], "preventing a disease").

Regarding claim 53, Bozik further teaches the method of claim 1, further comprising administering about chirally pure (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole to family members of the patient (para [0011], "R-pramipexole"; para [0012]; para [0068], "an individual predisposed to the disease"; para [0077], "chirally pure for (R)-pramipexole").

Regarding claim 54, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein treating comprises administering the about chirally pure (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole to a patient not exhibiting symptoms of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (para [0011], "R-pramipexole"; para [0012]; para [0068], "preventing a disease"; para [0077], "chirally pure for (R)-pramipexole").

Regarding claim 55, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein treating comprises administering the about chirally pure (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole to a patient that is predisposed to amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (para [0011], "R-pramipexole"; para [0012]; para [0068], "preventing a disease"; para [0077], "chirally pure for (R)-pramipexole").

Claims 13-14, 18, 30, 40-41, 45 and 51 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Bozik.

Regarding claims 13-14, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein the method is carried out daily (para [0155]), but does not specifically teach a time period for administration selected from the group consisting of at least about 12 weeks, at least about 6 months, at least about 1 year, at least about 2 years, at least about 3 years, at least about 4 years, at least about 5 years, at least about 10 years, and an indefinite amount of time until the patient dies. However, Bozik does teach the duration of treatment being dependent on monitoring of the patient for improvement in neuronal and non-neuronal tissues (para [0208]). A skilled artisan would have been motivated to determine the duration of administration of R-pramipexole to a patient, based on the age, weight and medical condition of the patient and by monitoring and measuring improvements in neuronal and non-neuronal tissues as disclosed in Bozik (para [0208]). In order to effectively treat a patient suffering from amyotrophic lateral sclerosis, by routine experimentation, as monitoring improvements in neuronal and non-neuronal tissues during daily administration of a suitable dose of R-pramipexole to a patient, would be likely to enable one skilled in the art to determine the duration of administration appropriate for the particular patient, thereby enabling effective treatment of the patient suffering from amyotrophic lateral sclerosis.

-----continued in next Supplemental Box-----

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/39379

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 18, Bozik teaches the method of claim 1 (para [0011]-[0012]), but does not specifically teach treating a patient who began to exhibit symptoms of ALS at least greater than about two years before beginning administering of (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole or pharmaceutically acceptable salt thereof. However, Bozik does teach slowing down the progression of ALS in a subject by administration of R-pramipexole (para [0011]-[0012], "treating"; para [0069]). A skilled artisan would have been motivated to administer an effective amount of R-pramipexole to a subject suffering from ALS for over 2 years, in order to slow down the progression of the disease, as administration of an effective amount of R-pramipexole, disclosed in Bozik to be effective in slowing the progression of ALS in a subject, would be likely to alleviate ALS symptoms and thereby prolong survival of a subject suffering from ALS for over 2 years.

Regarding claim 30, Bozik teaches the method of claim 1, wherein dosing achieves a dose dependent, steady state AUC values (para [0284]-[0285], Fig 1; Table 12), and an AUC₀₋₁₂ (h x ng/mL) value of 836 .234 for oral administration of an effective amount of 50 mg (para [0288], Table 13, "1035 plus or minus 121"), but does not specifically teach AUC₀₋₁₂ (h x ng/mL) values selected from the group consisting of 2803 .1635 for an effective amount of 150 mg, and 6004 .2700 for an effective amount of 300 mg. However, a skilled artisan would have been motivated to use the results of the pharmacokinetic parameters disclosed in Bozik to determine the effective dosage to be orally administered to a subject, in order to inhibit oxidative stress and thereby effectively alleviate symptoms of amyotrophic lateral sclerosis upon administration, without undue experimentation, as oral administration of R-pramipexole to a subject would be likely to produce therapeutically effective plasma-concentrations in a subject in a dose-dependent manner as disclosed in Bozik, thereby enabling treatment of the subject suffering from amyotrophic lateral sclerosis by administration of an effective amount of R-pramipexole.

Regarding claims 40-41, Bozik further teaches the method of claim 31, wherein a stable daily dose of about chirally pure (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole is carried out (para [0153], [0180], "R-pramipexole"), but does not teach the administration being for at least about 12 weeks or for an indefinite amount of time. However, Bozik does teach the duration of treatment being dependent on monitoring of the patient for improvement in neuronal and non-neuronal tissues (para [0208]). A skilled artisan would have been motivated to determine the duration of administration of R-pramipexole to a patient, based on the age, weight and medical condition of the patient and by monitoring and measuring improvements in neuronal and non-neuronal tissues as disclosed in Bozik (para [0208]), in order to effectively treat a patient suffering from amyotrophic lateral sclerosis, by routine experimentation, as monitoring improvements in neuronal and non-neuronal tissues during daily administration of a suitable dose of R-pramipexole to a patient, would be likely to enable one skilled in the art to determine the duration of administration appropriate for the particular patient, thereby enabling effective treatment of the patient suffering from amyotrophic lateral sclerosis.

Regarding claim 45, Bozik further teaches the method of claim 31, wherein administering achieves a dose dependent, steady state AUC values (para [0284]-[0285], Fig 1; Table 12), and an AUC₀₋₁₂ (h x ng/mL) value of 836 .234 for oral administration of an effective amount of 50 mg (para [0288], Table 13, "1035 plus or minus 121"), but does not specifically teach AUC₀₋₁₂ (h x ng/mL) values selected from the group consisting of 2803 .1635 for an effective amount of 150 mg, and 6004 .2700 for an effective amount of 300 mg. However, a skilled artisan would have been motivated to use the results of the pharmacokinetic parameters disclosed in Bozik to determine the effective dosage to be orally administered to a subject, in order to inhibit oxidative stress and thereby effectively alleviate symptoms of amyotrophic lateral sclerosis upon administration, without undue experimentation, as oral administration of R-pramipexole to a subject would be likely to produce therapeutically effective plasma-concentrations in a subject in a dose-dependent manner as disclosed in Bozik, thereby enabling treatment of the subject suffering from amyotrophic lateral sclerosis by administration of an effective amount of R-pramipexole.

Regarding claim 51, Bozik teaches the method of claim 1, but does not specifically teach scheduling a doctor visit every 6 months for at least 12 months. However, Bozik does teach the duration of treatment being dependent on monitoring of the patient by one of skill in the art for improvement in neuronal and non-neuronal tissues (para [0208]). A skilled artisan would have been motivated to include periodic visits to a doctor in the method of treatment disclosed in Bozik, in order to monitor and measure improvements in neuronal and non-neuronal tissues as disclosed in Bozik (para [0208]), and thereby effectively treat a patient suffering from amyotrophic lateral sclerosis, as periodic monitoring of improvements in neuronal and non-neuronal tissues during administration of a suitable dose of R-pramipexole to a patient, would be likely to enable one skilled in the art to determine the duration of administration appropriate for the particular patient, thereby enabling effective treatment of the patient suffering from amyotrophic lateral sclerosis.

Claims 4, 16-17, 19-22, 48 and 50 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Bozik in view of US 2009/0149518 A1 to Nishii et al. (hereinafter "Nishii").

Regarding claim 4, Bozik teaches the method of claim 2 (para [0011]-[0012], [0069]), but does not teach the symptoms associated with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) being selected from those specified. However, Nishii teaches a method of treating amyotrophic lateral sclerosis in a subject comprising suppressing respiratory insufficiency by administration of therapeutic agents (para [0002], "respiratory disability"). A skilled artisan would have been motivated to administer an effective amount of R-pramipexole disclosed in Bozik, in order to alleviate symptoms of ALS such as respiratory disability disclosed in Nishii (para [0002]) in a subject, as administration of an effective amount of R-pramipexole, disclosed in Bozik to be effective in alleviating the symptoms associated with ALS in a subject, would be likely to be effective in suppressing respiratory disability, a symptom associated with ALS, as disclosed in an analogous method of treatment in Nishii.

-----continued in next Supplemental Box-----

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/39379

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 16, Bozik teaches the method of claim 15, comprising administering one or more other ALS treatments (para [0224]), but does not specifically teach the other ALS treatment including riluzole. However, Nishii teaches a method of treating amyotrophic lateral sclerosis in a subject comprising administration of a combination of riluzole with a therapeutic agent (para [0002]). A skilled artisan would have been motivated to co-administer riluzole disclosed in Nishii in the method of treatment disclosed in Bozik, in order to effectively treat amyotrophic lateral sclerosis in a subject, without undue experimentation, as co-administration of riluzole, disclosed in Nishii to be effective in treating ALS upon co-administration with a therapeutic agent, concurrently or simultaneously with R-pramipexole, would be likely to enhance the efficacy of the method of treatment disclosed in Bozik.

Regarding claim 17, Bozik teaches the method of claim 1 (para [0011]-[0012]), but does not specifically teach treating a patient who began to exhibit symptoms of ALS less than about two years before beginning administering of (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole or pharmaceutically acceptable salt thereof. However, Nishii teaches a method of treating ALS effectively in patients within about 14 months after the onset of ALS by administration of a therapeutic agent (para [0014]). A skilled artisan would have been motivated to administer an effective amount of R-pramipexole to a subject within 2 years of onset of ALS, in order to produce effective alleviation of ALS symptoms such as muscular weakness and respiratory disability in the subject as disclosed in Nishii, without undue experimentation, as administration of an effective amount of R-pramipexole, disclosed in Bozik to be effective in alleviating the symptoms associated with ALS, to a subject within 2 years of onset of the symptoms, would be likely to have greater efficacy in suppressing muscular weakness and respiratory disability as disclosed in an analogous method of treatment of ALS in Nishii.

Regarding claims 19-21, Bozik teaches the method of claim 1 (para [0011]-[0012]), but does not specifically teach the patient exhibiting a greater than 20 % or greater than 30% improvement in ALS Functional Rating Scale, Revised (ALSFRS-R) score when compared to baseline in a specified time period. However, Nishii teaches a method of monitoring progress in ALS patients to a method of treatment based on improvement in revised ALS Functional Rating Scale, at 1 to 18 months after start of administration (para [0162]-[0163], para [0101]-[0102], Table 1-13). A skilled artisan would have been motivated to incorporate the method of monitoring progress in ALS patients, disclosed in Nishii in the method of treatment disclosed in Bozik, in order to evaluate the effect of administration of R-pramipexole in an ALS patient, without undue experimentation, as application of the method of evaluating progress by ALSFRS-R as disclosed in Nishii, would be likely to enable effective assessment of progress in an ALS patient to a certain dosage regimen of R-pramipexole after a certain period of administration and thereby enhance efficacy of the method of treatment disclosed in Bozik.

Regarding claim 22, Bozik further teaches the method of claim 1, wherein administering about chirally pure (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole results in slowing of impaired motor function in the patient (para [0011]-[0012], "R-pramipexole"; para [0111]), but does not specifically teach slowing the rate of fine motor function loss in the patient. However, Nishii teaches a method of treating ALS in a subject wherein improvement in fine motor function in a subject is used to monitor efficacy of the method of treatment (para [0101]-[0102], Table 5, "handling of utensils"). A skilled artisan would have been able to apply the method of treatment disclosed in Bozik, to slow down fine motor function loss effectively in an ALS patient, as administration of a suitable amount of R-pramipexole, disclosed in Bozik to be effective in alleviating impaired motor function associated with ALS, would be likely to produce slowing down of fine motor function loss, a sign of improvement in an ALS patient, as disclosed in an analogous method of treatment in Nishii.

Regarding claim 48, Bozik teaches the method of claim 1, but does not specifically teach monitoring ALSFRS-R score for the patient. However, Nishii teaches a method of monitoring progress in ALS patients based on improvement in revised ALS Functional Rating Scale, at 1 to 18 months after start of administration (para [0162]-[0163], para [0101]-[0102], Table 1-13). A skilled artisan would have been motivated to incorporate the method of monitoring progress in ALS patients disclosed in Nishii in the method of treatment disclosed in Bozik, in order to evaluate the effect of administration of R-pramipexole in an ALS patient, without undue experimentation, as application of the method of evaluating progress by ALSFRS-R as disclosed in Nishii, would be likely to enable effective assessment of progress in an ALS patient to a certain dosage regimen of R-pramipexole and thereby enhance efficacy of the method of treatment disclosed in Bozik.

Regarding claim 50, Bozik teaches the method of claim 1, further comprising monitoring muscle control in a subject during treatment (para [0208]), but does not specifically teach monitoring behaviors selected from the group consisting of swallowing, handwriting, speech, ability to walk, ability to climb stairs, ability to dress, ability to maintain hygiene, and combinations thereof. However, Nishii teaches a method of monitoring progress in ALS patients based on improvement in revised ALS Functional Rating Scale, by monitoring behaviors such as swallowing (para [0162]-[0163], para [0101]-[0102], Table 3). A skilled artisan would have been motivated to incorporate the method of monitoring progress in ALS patients disclosed in Nishii in the method of treatment disclosed in Bozik, in order to evaluate the effect of administration of R-pramipexole in an ALS patient, without undue experimentation, as application of the method of evaluating progress by ALSFRS-R as disclosed in Nishii, would be likely to enable effective assessment of progress in an ALS patient to a certain dosage regimen of R-pramipexole and thereby enhance efficacy of the method of treatment disclosed in Bozik.

-----continued in next Supplemental Box-----

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/39379

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Claims 23-28 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Bozik in view of US 2005/0074865 A1 to Afeyan et al. (hereinafter 'Afeyan').

Regarding claim 23, Bozik teaches the method of claim 1 (para [0011]-[0012]), but does not expressly teach administering a daily dose of greater than an effective amount for a period of time before administering an effective amount of about chirally pure (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole or pharmaceutically acceptable salt thereof. However, Afeyan teaches a method of treating amyotrophic lateral sclerosis comprising administering a higher initial dose of the active agent followed by smaller doses (para [0299], 'adzyms'; para [0426], 'loading dose'). A skilled artisan would have been motivated to administer the non-toxic chirally pure R-pramipexole disclosed in Bozik in a higher initial dose as disclosed in Afeyan to a subject, in order to produce therapeutically effective plasma levels of R-pramipexole and thereby treat amyotrophic lateral sclerosis effectively upon administration in a subject, without undue experimentation, as administration of a greater than effective amount of chirally pure R-pramipexole, disclosed not to cause adverse effects upon administration in high doses in Bozik, to a subject for an initial period of time, followed by administration of an effective amount, would be likely to provide effective therapeutic effect toward treating mitochondrial dysfunction, thereby treating a subject suffering from amyotrophic lateral sclerosis.

Regarding claim 24, Bozik further teaches the method of claim 23, wherein the greater than an effective amount is greater than 150 mg (para [0137], "starter daily dose of at least about 200 mg").

Regarding claim 25, Bozik further teaches the method of claim 23, wherein the greater than an effective amount is greater than 300 mg (para [0137], "starter daily dose of at least about 400 mg").

Regarding claims 26-27, Bozik (para [0011]-[0012]) and Afeyan (para [0299], [0426]) teach the method of claim 23, but do not teach the period of time before administering an effective amount being from about 1 weeks to about 12 weeks or from about 2 weeks to about 6 weeks. However, a skilled artisan would have been motivated to determine the period of time during which a greater than effective dose of R-pramipexole disclosed in Bozik is to be administered, in order to inhibit oxidative stress effectively, thereby treating ALS in a subject, based on the medical condition and progress of ALS in the subject, by routine experimentation, as administration of a greater than effective amount of chirally pure R-pramipexole, disclosed not to cause adverse effects upon administration in high doses in Bozik to a subject for an initial period of time, followed by administration of an effective amount, would be likely to provide effective therapeutic effect toward treating mitochondrial dysfunction, thereby treating a subject suffering from amyotrophic lateral sclerosis.

Regarding claim 28, Bozik (para [0011]-[0012]) and Afeyan (para [0299], [0426]) teach the method of claim 23, but do not teach administering an effective amount of about chirally pure (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole or pharmaceutically acceptable salt thereof being carried out indefinitely. However, Bozik does teach the duration of treatment being dependent on monitoring of the patient for improvement in neuronal and non-neuronal tissues (para [0208]). A skilled artisan would have been motivated to determine the duration of administration of R-pramipexole to a patient, based on the age, weight and medical condition of the patient and by monitoring and measuring improvements in neuronal and non-neuronal tissues as disclosed in Bozik (para [0208]), in order to effectively treat a patient suffering from amyotrophic lateral sclerosis, by routine experimentation, as monitoring improvements in neuronal and non-neuronal tissues during daily administration of a suitable dose of R-pramipexole to a patient, would be likely to enable one skilled in the art to determine the duration of administration appropriate for the particular patient as disclosed in Bozik, thereby enabling effective treatment of the patient suffering from amyotrophic lateral sclerosis.

Claim 47 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Bozik in view of US 2008/0081041 A1 to Nemeth.

Regarding claim 47, Bozik teaches the method of claim 1, but does not specifically teach monitoring the patient for neutropenia. However, Nemeth teaches a method of treating amyotrophic lateral sclerosis in a subject by administration of a therapeutic agent (para [0068]), wherein monitoring of the patient for neutropenia is recommended (para [0068], [0072]). A skilled artisan would have been motivated to include monitoring of neutropenia in a patient as disclosed in Nemeth, in the method of treatment disclosed in Bozik, in order to evaluate the tolerance to a particular dosage regimen of R-pramipexole in an ALS patient, without undue experimentation, as application of the method of monitoring neutropenia, disclosed in Nemeth to enhance safety of drug therapy, during administration of therapeutically effective amounts of R-pramipexole, would be likely to enable safe administration of R-pramipexole to the patient and enhance safety and efficacy of the method of treatment disclosed in Bozik.

Claims 1-55 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made and used in industry.

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR LA ESCLEROSIS LATERAL
AMOTRÓFICA

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen composiciones farmacéuticas de dextramipexol y métodos para usar tales composiciones para el tratamiento de la ALS.

SECTOR: Industria Farmacéutica, específicamente composiciones que comprenden compuestos heterocíclicos que contienen un anillo central de 1,3-tiazol y preparaciones medicinales que comprenden dichos compuestos, las cuales son útiles para el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica.

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR LA ESCLEROSIS LATERAL
AMIOTRÓFICA

B. Referencia cruzada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud norteamericana provisional No. de serie 61/218,659, presentada el 19 de junio de 2009, la solicitud norteamericana provisional No. de serie 61/267,945 presentada el 9 de diciembre del 2009, la solicitud norteamericana provisional No. de serie 61/317,118 presentada el 24 de marzo del 2010, y la solicitud norteamericana provisional No. de serie 61/356,439 presentada el 18 de junio del 2010 cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia.

C. Intereses gubernamentales: No aplicable.

D. Partes para un Acuerdo de Investigación conjunto: No aplicable.

E. Incorporación como referencia de los materiales presentados en un disco compacto: No aplicable.

F. Antecedentes: No aplicable.

G. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Varias modalidades descritas aquí se dirigen a un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) en un paciente, que incluye la etapa de administrar al paciente una cantidad efectiva de un (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol quiralmente puro o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente. En algunas modalidades, el tratamiento puede incluir detener la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), reducir la intensidad de los síntomas asociados con la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), reducir el inicio de los síntomas asociados con la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), reducir la pérdida de peso asociada con la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), invertir la pérdida de peso asociada con la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), retardar la mortalidad, y combinaciones de los mismos. En las modalidades particulares, los síntomas

asociados con la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) pueden ser, por ejemplo, disfunción de la motricidad fina, disfunción de la motricidad gruesa, disfunción bulbar, disfunción respiratoria, y combinaciones de los mismos, y en otras modalidades, los síntomas asociados con la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) pueden incluir dificultades para andar, hablar, alimentarse, deglutir, escribir, subir escaleras, cortar los alimentos, voltearse en la cama, la salivación, vestirse, mantener la higiene, respirar; disnea, ortopnea, insuficiencia respiratoria, y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la cantidad efectiva puede ser desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por día, y en otras modalidades, la cantidad efectiva puede ser desde aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg por día. En aun otras modalidades, la cantidad efectiva puede ser de aproximadamente 300 mg o más por día. En ciertas modalidades, la cantidad efectiva puede ser una dosis diaria estable. En algunas modalidades, la dosis diaria estable puede ser desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg de (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol quiralmente puro o las sales del mismo aceptables farmacéuticamente. En otras modalidades, la dosis diaria estable puede ser de 1 a 5 dosis unitarias por día, y en modalidades particulares, cada dosis unitaria puede ser una dosis unitaria sólida. En algunas modalidades, la administración puede incluir administrar una dosis unitaria dos veces al día, en donde cada dosis unitaria es igual a aproximadamente la mitad de la dosis diaria estable, y en otras modalidades, la administración puede incluir administrar una dosis unitaria una vez cada 12 horas, en donde cada dosis unitaria es igual a aproximadamente la mitad de la dosis diaria estable. En aun otras modalidades, la administración puede incluir administrar una dosis unitaria cuatro veces al día, en donde cada dosis unitaria es igual a aproximadamente un cuarto de la dosis diaria estable. En aun otras modalidades, la administración puede incluir administrar los dosis unitarias, en donde cada dosis unitaria es de aproximadamente 150 mg dos veces al día, y en otras modalidades, la administración puede incluir administrar cuatro dosis unitarias, en donde cada dosis unitaria es de

aproximadamente 75 mg, cuatro veces al día.

En algunas modalidades, el método puede incluir además la etapa de monitorear al paciente, y en modalidades particulares, el método puede incluir la etapa de monitorear al paciente por la neutropenia. En otras modalidades, el monitoreo puede ser la escala ALSFRS-R para el paciente o el monitoreo de la función motora fina de los pacientes, la función motora gruesa, la función bulbar, la función respiratoria, y combinaciones de los mismos. En aun otras modalidades, el método puede incluir monitorear las conductas seleccionadas del grupo que consiste de la deglución, la escritura a mano, el habla, la habilidad para caminar, la habilidad para subir escaleras, la habilidad para vestirse, la habilidad para mantener la higiene, y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el método puede incluir programar una visita al médico cada 6 meses durante al menos 12 meses.

En ciertas modalidades, el paciente puede estar predispuesto a esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y no exhibe los síntomas de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS). En algunas modalidades, el método puede incluir administrar (6R)-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)-benzotiazol más o menos quiralmente puro o las sales del mismo aceptables farmacéuticamente, a los miembros de la familia del paciente. En otras modalidades, el método puede incluir administrar el (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol o las sales del mismo aceptables farmacéuticamente, a un paciente que no exhibe los síntomas de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), y en otras modalidades, el método puede incluir administrar el (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol o las sales del mismo aceptables farmacéuticamente a un paciente que está predispuesto a la esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

H. DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS:

La FIG. 1 es una gráfica de barras que muestra el cambio promedio de la escala ALSFRS-R por subdominio.

La FIG. 2 muestra el cambio del valor de referencia para la capacidad vital (VC) para los grupos de tratamiento.

La FIG. 3 muestra el cambio del valor de referencia en la escala ALSFRS-R para los grupos de tratamiento.

La FIGS. 4A-C muestran gráficas del cambio promedio en la escala ALSFRS-R a través del tiempo y graficas de barras del cambio promedio en el valor de referencia basado en los comportamientos de motricidad fina, escritura a mano (FIG. 4A), corte de la comida (FIG. 4B), y capacidad de vestirse de higiene (FIG. 4C), evaluados en ALSFRS-R.

Las FIGS. 5A-C muestran gráficas del cambio promedio en la escala ALSFRS-R a través del tiempo y las gráficas de barras del cambio promedio en el valor de referencia con base en las funciones de dominio bulbar, deglución (FIG. 5A), habla (FIG. 5B), y salivación (FIG. 5C), evaluado en la escala ALSFRS-R.

Las FIGS. 6A-C muestran gráficas del cambio promedio en la escala ALSFRS-R a través del tiempo y gráficas de barras del cambio promedio en el valor de referencia basado en los comportamientos de la motricidad gruesa, capacidad de voltearse en la cama (FIG. 6A), capacidad de caminar (FIG. 6B), y capacidad de subir las escaleras (FIG. 6C), evaluadas en la escala ALSFRS-R.

Las FIGS. 7A-C muestran gráficas del cambio promedio en la escala ALSFRS-R a través del tiempo y gráficas de barras del cambio promedio en el valor de referencia basado en las funciones respiratorias, disnea (FIG. 7A), ortopnea (FIG. 7B) e insuficiencia respiratoria (FIG. 8C), evaluadas en la escala ALSFRS-R.

La FIG. 8 muestra gráficas de barras que ilustran en cambio del valor de referencia en la escala ALSFRS-R en cuestión de la Parte 1 y la Parte 2.

La FIG. 9 muestra diagramas de cajas del cambio desde el valor de referencia en la escala ALSFRS-R para los grupos de tratamiento.

La FIG. 10 muestra el cambio en la escala ALSFRS-R desde el valor de referencia al final para cada grupo de tratamiento.

La FIG. 11 es una grafica de barras que muestra el cambio desde el valor de referencia en la escala ALSFRS-R para el grupo de placebo y el grupo de tratamiento con 300 mg.

La FIG. 12 es un esquema de la Parte 1 y la Parte 2 del estudio.

La FIG. 13 muestra Estimados de Kaplan-Meier para el Tiempo para la Traqueotomía o Muerte – Periodo de Tratamiento Doble Ciego (Población Segura).

La FIG. 14 muestra una gráfica de los Puntajes Totales de la Escala ALSFRS-R del Modelo Lineal de Efectos Mixtos para la Pendiente (el eje horizontal representa las semanas del tratamiento activo iniciando en la Parte 2, visita de la Semana 4).

La FIG. 15 muestra una representación gráfica de los Estimados de Kaplan-Meier para el Tiempo hasta la Muerte (Periodo de Tratamiento Doble Ciego hasta la Semana 28).

La FIG. 16 muestra una Gráfica del Rango Promedio (SE) de los Puntajes Conjuntos para el Tiempo a la Muerte y los Cambios desde el Valor de Referencia en los Puntajes Totales de la Escala ALSFRS-R Combinados (periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28).

La FIG. 17 muestra una gráfica de los Estimados Promedio de los Puntajes Totales de la Escala ALSFRS-R a Partir del Modelo Lineal de Efectos Mixtos para la Pendiente que Incluye los Valores de Cero Imputados para la Primera Visita Después de la Muerte entre los sujetos que Murieron (Periodo de Tratamiento Doble ciego hasta la Semana 28).

La FIG. 18 muestra una gráfica de los Estimados Promedio (SE) del Modelo Lineal de Efectos Mixtos para la Pendiente de la Capacidad Vital Vertical (con ceros asignados para la primera visita después de la muerte entre los sujetos que murieron – tiempo desde la primera dosis en el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28).

La FIG. 19 muestra los estimados de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la colocación del tubo de alimentación – periodo de tratamiento doble ciego (población segura).

La FIG. 20 muestra los Estimados de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la traqueotomía o la muerte – periodo de tratamiento doble ciego (población segura).

La FIG. 21 muestra la concentración promedio de dexpramipexol en el plasma después de la administración oral de dosis individuales de 50 mg, 150 mg, y

300 mg en ayunas – eje lineal.

La FIG. 22 muestra la concentración promedio de dexpramipexol en el plasma después de la administración oral de una dosis individual de 150 mg en ayunas y después de tomar alimentos – eje lineal.

La FIG. 23 muestra la concentración promedio de dexpramipexol en el plasma el día 7 después de la administración de dosis individuales de 50 mg, 150 mg, y 300 mg el día 1, dosis dos veces los días 3 al 6 y dosis individuales el día 7 en ayuno – eje lineal.

La FIG. 24 muestra los cambios posicionales promedio en las presiones sanguíneas sistólica y diastólica (en posición menos supino) enseguida de 4 1/2 días de dosis múltiples de dexpramipexol o placebo.

I. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Antes que se describan las presentes composiciones y métodos, se debe entender que la invención no se limita a los procesos, composiciones o metodologías particulares descritas, y que estos pueden variar. Además, los procesos, composiciones, y metodologías descritas en las modalidades particulares son intercambiables. Por lo tanto, por ejemplo, una composición, régimen de dosificación, ruta de administración, etcétera, descritos en las modalidades particulares, pueden ser usados en cualquiera de los métodos descritos en otras modalidades particulares. También se debe entender que la terminología usada en la descripción solamente tiene el propósito de describir las versiones particulares de las modalidades, y no tiene la intención de limitar el ámbito de la invención, la cual estará limitada solamente por las reivindicaciones anexas. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen los mismos significados como se entienden comúnmente por las personas con experiencia en la técnica. Aunque algunos métodos similares o equivalentes a aquellos descritos se pueden usar en la práctica o la evaluación de las modalidades de la presente invención, ahora se describen los métodos preferidos. Todas las publicaciones y referencias mencionadas aquí se incorporan como referencia. Nada

en este documento debe ser considerado como una admisión de que la invención no tiene el derecho de haberse originado antes de tal descripción en virtud de la invención previa.

Se debe notar que, como se usa aquí, y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "uno", "una", y "el", "la" incluyen la referencia al plural, a menos que el contexto lo indique claramente de otra manera.

Las modalidades que incluyen la frase de transición "que consiste de" o "que consiste esencialmente de" incluyen solo los componentes y los ingredientes inactivos mencionados. Por ejemplo, una composición "que consiste esencialmente de" dexpramipexol puede incluir dexpramipexol e ingredientes inactivos, los cuales pueden o pueden no estar mencionados, pero puede contener cualquier agente activo o neuroprotector adicional. Una composición "que consiste de" dexpramipexol puede incluir solo los componentes mencionados específicamente.

Como se usa aquí, el término "aproximadamente" significa más o menos 10% del valor número del número con el cual se usa este término. Por lo tanto, aproximadamente 50% significa en el rango de 45%-55%.

"Opcional" u "opcionalmente" pueden dar a entender que la estructura, evento o circunstancia descrita posteriormente, puede o puede no ocurrir, y que la descripción incluye los casos donde el evento ocurre y los casos donde no.

"Administración" cuando se usa en conjunción con un medio terapéutico para administrar un agente terapéutico directamente en o sobre un tejido objetivo o para administrar un agente terapéutico a un paciente por lo cual el agente terapéutico tiene un impacto positivo sobre el tejido el cual tiene como objetivo. La "administración" de una composición se puede lograr por administración oral, inyección, infusión, absorción, o por cualquier método en combinación con otras técnicas conocidas. La "administración" puede incluir el acto de auto administración de la administración por otra persona como por ejemplo un proveedor de cuidados de salud o un dispositivo.

El término "mejora" se usa para transmitir la idea que la presente invención cambia ya sea la apariencia, la forma, las características y/o los atributos físicos del

tejido al cual esta se proporciona, se aplica o se administra. "Mejora" también puede hacer referencia al estado físico de un individuo a quién se ha administrado un agente activo. Por ejemplo, el estado físico global de un individuo puede "mejorar" si uno o más síntomas de un trastorno neurodegenerativo se alivian por la administración de un agente activo.

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

Los términos "cantidad efectiva terapéuticamente" o "dosis terapéutica" como se usan aquí, son intercambiables y pueden hacer referencia a la cantidad de un agente activo o los compuestos farmacéuticos o las composiciones que provoquen una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal individuo o humano que sea buscada por un investigador, veterinario, médico u otros especialistas médicos. Una respuesta biológica o medicinal pueden incluir, por ejemplo, una o más de las siguientes: (1) prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, la condición o el trastorno pero que aun no ha experimentado que no muestra la patología o los síntomas de la enfermedad, la condición o el trastorno, (2) inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o que muestra la patología o los síntomas de la enfermedad, la condición o el trastorno, o detener el desarrollo posterior de la patología y/o los síntomas de la enfermedad, la condición o el trastorno, y (3) aliviar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que esté experimentando o que exhiba la patología o los síntomas de la enfermedad, la condición o el trastorno o revertir la patología y/o los síntomas experimentados o exhibidos por el individuo.

Como se usa aquí, el término "neuroprotector" se refiere a cualquier agente que pueda prevenir, aliviar o detener la progresión de la degeneración neuronal y/o la muerte de las células neuronales.

El término "tratar" puede dar a entender la profilaxis de un trastorno, enfermedad o condición específica, el alivio de los síntomas asociados con un

trastorno, enfermedad o condición específica y/o la prevención de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o condición específica. En algunas modalidades, el término hace referencia a detener la progresión del trastorno, la enfermedad o la condición específica o aliviar los síntomas asociados con el trastorno, la enfermedad o la condición específica. En algunas modalidades, el término se refiere a detener la progresión del trastorno, la enfermedad o la condición. En algunas modalidades, el término se refiere a aliviar los síntomas asociados con el trastorno, la enfermedad o la condición específica. En algunas modalidades, el término se refiere a restablecer las funciones las cuales han sido deterioradas o perdidas debido a un trastorno, enfermedad o condición específica.

El término "paciente" se refiere de forma general a cualquier organismo viviente al cual se administran los compuestos descritos aquí y puede incluir, pero no se limita a, cualquier mamífero no humano, primates o humanos. Tales "pacientes" pueden o no exhibir los signos, los síntomas, o la patología del estado de enfermedad particular.

Como se usa aquí, el término "paciente sin tratamiento previo" se refiere a un paciente que no ha recibido previamente el tratamiento con pramipexol (ya sea (R)-pramipexol o (S)-pramipexol), en particular (R)-pramipexol, o quién no ha recibido el régimen de titulación de pramipexol antes de recibir una dosis inicial de pramipexol.

Como se usa aquí, los términos "enantiómeros", "estereoisómeros" e "isómeros ópticos" se pueden usar de forma intercambiable y hacen referencia a las moléculas las cuales contienen un centro asimétrico o quiral y son imágenes en el espejo entre si. Además, los términos "enantiómeros", "estereoisómeros" o "isómeros ópticos" describen las moléculas las cuales, en una configuración dada, no pueden ser sobrepuestas sobre su imagen en el espejo.

Como se usa aquí, los términos "puro(s) ópticamente" o "puro(s) enantioméricamente" se pueden tomar para indicar que una composición contiene al menos 99.95% de un isómero óptico único de un compuesto. El término "enriquecido enantioméricamente" puede ser tomado para indicar que al menos

51% de una composición contiene un isómero óptico o enantiómero único. El término "enriquecimiento enantiomérico" como se usa aquí, hace referencia 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.

En toda esta descripción, la palabra "pramipexol" hará referencia al enantiómero (6S) de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol a menos que se especifique de otra manera.

El término "composición farmacéutica" significará una composición que incluye al menos un ingrediente activo, por lo cual la composición está propensa a investigación por un efecto eficaz, especificado en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un humano). Aquellas personas con experiencia ordinaria en la técnica entenderán y apreciarán las técnicas apropiadas para determinar si un ingrediente activo tiene un efecto eficaz deseado con base en las necesidades del especialista experto. Una composición farmacéutica puede contener, por ejemplo, dexpramipexol, o una sal aceptable farmacéuticamente de dexpramipexol como el ingrediente activo.

Para los propósitos de esta descripción, una "sal" es cualquier sal de adición de ácido, preferiblemente una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente, incluyendo, pero no limitadas a, sales de ácido halogenico, tales como sal de ácido bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico de 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 sulfúrico (metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico), sales de ácido acético, málico, fumárico, succínico, cítrico, benzoico, glucónico, láctico, mandélico, mucico, pantoténico, oxálico y maleico; y una sal de aminoácido, tales como sal de ácido aspártico o glutámico la sal de adición de ácido puede ser una sal de adición de mono o diácido, tales como sal de ácido di-halogenico, di-sulfúrico, di-fosfórico, o di-orgánico. En todos los casos, la sal de adición de ácido se usa como un reactivo

quiral el cual no se selección sobre la base de cualquier preferencia esperada o conocido para la interacción con o la precipitación de un isómero óptico específico de los productos de esta descripción.

"Sal aceptable farmacéuticamente" pretende indicar aquellas sales las cuales son, dentro del ámbito del juicio médico razonable, para ser usadas en contacto con los tejidos de un paciente sin toxicidad, irritación, o respuesta alérgica excesivas y los similares, y son conmensurables con una relación de beneficio/riesgo razonable. Las sales aceptables farmacéuticamente son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al., (1997) J. Pharm. Sciences, Vol 6. 1-19, describe en detalle las sales aceptables farmacéuticamente.

Como se usa aquí, el término "cantidad de dosificación diaria" se refiere a la cantidad de pramipexol por día, que se administra o se prescribe a un paciente. Esta cantidad puede ser administrada en múltiples dosis unitarias o en una dosis unitaria única, en un horario único durante el día o en múltiples horarios durante el día.

Una "cantidad de dosificación" o "dosis" como se usa aquí, por lo general es igual a la dosificación del ingrediente activo la cual puede ser administrada por día. Por ejemplo, una cantidad de dosificación de dexpramipexol puede ser de 150 mg/día o 300 mg/día.

El término "dosis unitaria" como se usa aquí, puede ser tomado para indicar una cantidad discreta de la composición terapéutica que contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo. La cantidad del compuesto activo por lo general es igual a la dosificación del ingrediente activo la cual puede ser administrada en uno o más horarios por día. La dosis unitaria puede ser una fracción de la dosis diaria deseada la cual puede ser proporcionada en incrementos fraccionales, tales como, por ejemplo, un medio o un tercio de la dosificación. Por ejemplo, una cantidad de dosificación de 150 mg/día de dexpramipexol puede ser administrada como 2 dosis unitarias de 75 mg cada una, 3 dosis unitarias de 50 mg o 4 dosis unitarias de 37.5 mg.

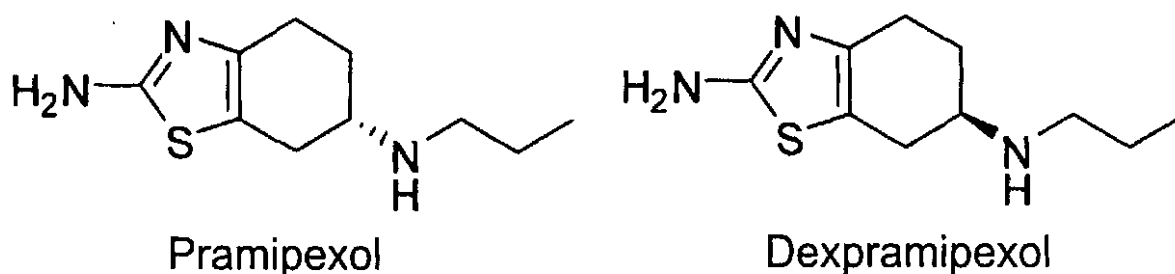
A través de la solicitud, el término "equivalente de actividad dopaminérgica"

(DAE) hará referencia al medio para medir la actividad en los receptores de dopamina equivalente a la actividad de 1 mg de pramipexol en los receptores de dopamina. Por ejemplo, una dosis de dexpramipexol que tiene un DAE de 0.01 tendría actividad en los receptores de dopamina la cual es equivalente a la actividad de 0.01 mg de pramipexol. El DAE también puede estar relacionado con una variedad de términos farmacéuticos, incluyendo la dosis máxima tolerada (MTD), el nivel sin efectos adversos observables (NOAEL), y la cantidad de dosificación no efectiva, por motivos de claridad. Por ejemplo, la dosis de NOAEL para el pramipexol está más preferiblemente por debajo de 0.05 mg. Esta, a su vez, corresponde a un DAE por debajo de 0.05. Una cantidad de dosificación de dexpramipexol que tiene un DAE de 0.01 estaría por lo tanto debajo del DAE para la cantidad de dosificación del NOAEL más preferido de pramipexol de 0.05 mg. En algunas modalidades, el DAE se determina midiendo la afinidad de enlace (IC_{50}) o la actividad (EC_{50}) en los receptores D_2 y/o D_3 con relación al mismo parámetro para 1 mg de pramipexol.

El grado al cual la dosificación de una molécula tiene actividad fenotípica demostrable resultado de la afinidad con los receptores particulares y otras proteínas fármaco efectivas, aun cuando la actividad resulta de las afinidades para los objetivos desconocidos, puede ser definida operacionalmente en términos de si la actividad contribuye en un modo positivo (actividad "en el objetivo") o un modo negativo (Actividad "fuera del objetivo") para un efecto terapéutico específico y deseado. Para cualquier molécula dada, un número de actividades "fuera del objetivo" puede ser identificado terapéuticamente, pero la actividad "en el objetivo" se restringe al efecto terapéutico deseado. En la medida en que estas actividades puedan ser medidas y cuantificadas, o que se puedan hacer comparaciones con los estándares conocidos, se puede generar un índice de actividad para cada una de estas categorías (la "actividad equivalente" o "AE"), y se genera una o más relaciones para comparar las actividades "fuera del objetivo" a "en el objetivo", útiles para comparar las relaciones riesgo-beneficio potenciales entre las moléculas.

El dexpramipexol ((6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-

(propilamino)benzotiazol) es un derivado de aminobenzotiazol. El enantiómero (6S) del dextramipexol, conocido comúnmente como pramipexol y disponible bajo el nombre Mirapex®, es un agonista potente de la dopamina, el cual imita los efectos del neurotransmisor dopamina. También se ha demostrado que el pramipexol tiene tanto actividades neuroprotectoras y dopaminérgicas, presumiblemente a través de la inhibición de la peroxidación de lípidos, la normalización del metabolismo mitocondrial, y/o la destoxificación de los radicales de oxígeno. Por lo tanto, el pramipexol puede tener utilidad como un inhibidor de las cascadas de muerte celular y la pérdida de la viabilidad celular, observadas en las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson. Adicionalmente, la tensión oxidativa provocada por un aumento en el oxígeno y otros radicales libres ha sido asociada con el trastorno neurodegenerativo fatal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), un trastorno neurodegenerativo progresivo que involucra las neuronas motrices de la corteza cerebral, el tronco del encéfalo, y la medula espinal.



Se espera que la actividad neuroprotectora de ambos enantiómeros requiera dosis terapéuticas en el rango de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1,500 mg/día en tanto que el efecto agonístico del pramipexol en la familia D₂ de receptores de dopamina, solo permite dosis terapéuticas que varían entre 0.5 y 5.0 mg/día. Sin embargo, aun a estas dosis bajas han sido reportados efectos secundarios adversos significativos. Por ejemplo, el prospecto del producto de Boehringer Ingelheim para Mirapex® establece la dosis máxima tolerada para humanos en 4.5 mg/día, y se ha demostrado que una dosis de pramipexol tan baja como 1.5 mg provoca somnolencia en humanos. La toxicidad de una dosis única de pramipexol después de la administración oral ha sido estudiada en roedores, perros, monos, y humanos. En los roedores, la muerte ocurrió a dosis de 70-105 mg/kg y

por arriba de lo cual es equivalente a una dosis humana de 7-12 mg/kg o aproximadamente 500-850 mg para un individuo de 70 kg (~150 lb). En los perros el vomito se suscitó a 0.0007 mg/kg y más, aunque los monos mostraron mayor excitación a 3.5 mg/kg. En los sujetos humanos, una dosis única inicial de pramipexol mayor a 0.20 mg no fue tolerada. Todas las especies mostraron signos de toxicidad relacionada con respuestas farmacodinámicas exageradas al agonismo dopaminérgico del pramipexol.

Por lo tanto, un uso clínico del pramipexol como un neuroprotector dirigido a las mitocondrias es improbable, ya que las dosis altas necesarias para la acción neuroprotectora o de antioxidante/de normalización de las mitocondrias no son accesibles debido a la alta afinidad del receptor de dopamina asociada con el enantiómero (6S). En contraste el (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propilamino)benzotiazol ("dexpramipexol") es un agente dirigido a las mitocondrias efectivo que exhibe propiedades neuroprotectoras excelentes cuando se administra, sin efectos secundarios adversos. Adicionalmente, la diferencia en la afinidad funcional entre el pramipexol y el dexpramipexol (por ejemplo, 10,000-20,000 veces) para el receptor de dopamina es mucho mayor que la reportada previamente. Por lo tanto, pueden ser toleradas dosis más altas de dexpramipexol por los pacientes y se permitirán concentraciones más altas en el cerebro, la medula espinal y las mitocondrias, aumentando el grado al cual se puede reducir la tensión oxidativa y/o la disfunción mitocondrial. El efecto neuroprotector del dexpramipexol puede ocurrir por al menos uno de tres mecanismos. Primero el dexpramipexol puede ser capaz de reducir la formación de especies de oxígeno reactivas en las células, con producción de energía mitocondrial deteriorada. Segundo, el dexpramipexol puede restablecer parcialmente el potencial reducido de la membrana mitocondrial, que se correlaciona con las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica. Tercero, el dexpramipexol puede bloquear o atenuar las vías de muerte celular apoptósicas, las cuales se producen por los modelos farmacológicos de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y el deterioro

mitocondrial. Las dosis altas de dexpramipexol requeridas para provocar estos efectos neuroprotectores por lo general requieren preparaciones altamente puras de dexpramipexol, las cuales toman en cuenta el límite superior de contaminación del enantiómero (6S) (0.5 mg a 5.0 mg).

Las modalidades de la invención se dirigen de forma general a composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad efectiva de dexpramipexol y a los métodos para usar tales composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades neurológicas tales como, por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica (ALS). En particular, las modalidades de la invención se dirigen a métodos para tratar enfermedades neurológicas, que incluyen la etapa de administrar al menos aproximadamente 150 mg de dexpramipexol por día a un paciente en necesidad del tratamiento, y en otras modalidades, se pueden administrar a un paciente en necesidad del tratamiento al menos aproximadamente 300 mg de dexpramipexol por día. Tal administración puede ser llevada a cabo como una dosis única por día, o en ciertas modalidades, se pueden administrar dos o más dosis de dexpramipexol, dos o más veces al día. Por lo tanto, las modalidades de la invención también se dirigen a composiciones farmacéuticas que incluyen al menos 50 mg de dexpramipexol y un excipiente aceptable farmacéuticamente, y en algunas modalidades, tales composiciones farmacéuticas pueden incluir al menos 75 mg, 125 mg, 150 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg o 600 mg de dexpramipexol y uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente, los cuales pueden ser administrados como se describe anteriormente. En ciertas modalidades, la ALS puede ser ALS de en las extremidades o ALS de inicio bulbar.

En varias modalidades, la dexpramipexol administrada o incorporada en composiciones farmacéuticas puede ser para enantioméricamente o enriquecida enantioméricamente a grado tal que los efectos de cualquier actividad dopaminérgica asociada con el (&s)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propilamino)benzotiazol (pramipexol) ya sea que estén ausentes o sean suficientemente pequeños para permitir la administración de dosificaciones altas de dexpramipexol con relación al pramipexol puro enantioméricamente o enriquecido

enantioméricamente. Una descripción de los métodos para producir dexpramipexol de alta pureza puede ser encontrada en la Solicitud Norteamericana No. 12/049,235, la cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En algunas modalidades, el tratamiento con dexpramipexol que puede incluir administrar dosis diarias de aproximadamente 100 mg o más, aproximadamente 125 mg o más, aproximadamente 150 mg o más, 300 mg o más, 400 mg o más, 500 mg o más, o 600 mg o más sin efectos secundarios adversos asociados con el agonismo dopaminérgico. Por ejemplo, las dosis diarias de dexpramipexol de aproximadamente 150 mg o más o aproximadamente 300 mg o más, pueden ser administradas sin un impacto aparente sobre el ritmo cardíaco, la presión sanguínea, u otras actividades que pueden ser medidas usando, por ejemplo, ECG o una manga de presión arterial que de otra forma serían indicativas del tratamiento con y agonista de dopamina. En contraste, los efectos secundarios adversos asociados con el tratamiento de pramipexol a dosis bajas (menos de 5 mg por día) incluyen, pero no se limitan a mareo, alucinaciones, náusea, hipotensión, somnolencia, constipación, dolor de cabeza, temblores, dolor de espalda, hipotensión postural, hipertensión, depresión, dolor abdominal, ansiedad, dispepsia, flatulencia, diarrea, sarpullido, ataxia, boca seca, síndrome extrapiramidal, calambres en las piernas, convulsiones, faringitis, sinusitis, sudoración, rinitis, infección del tracto urinario, vasodilatación, síndrome de la gripe, incremento de la salivación, enfermedades dentales, disnea, aumento de la tos, anomalías de la marcha, frecuencia urinaria, vómito, reacciones alérgicas, hipertensión, prurito, hipocinesia, nerviosismo, anomalías del sueño, dolor de pecho, dolor de cuello, parestesia, taquicardia, vértigo, alteraciones de la voz, conjuntivitis, parálisis, tinnitus, lagrimeo, midriasis y diplopía. Las administraciones de aproximadamente 100 mg o más, aproximadamente 125 mg o más, aproximadamente 150 mg o más, 300 mg o más, 400 mg o más, 500 mg o más, o 600 mg o más por día de dexpramipexol no han mostrado provocar ninguno de estos efectos secundarios.

Además, puesto que el dexpramipexol es bien tolerado, en algunas modalidades, en algunas modalidades se puede llevar a cabo la administración de

dosis diarias de aproximadamente 100 mg o más, aproximadamente 125 mg o más, aproximadamente 150 mg o más, 300 mg o más, 400 mg o más, 50 mg o más, o 550 mg o más de dextramipexol, por periodos de tiempo prolongados, como por ejemplo, 12 semanas o más, 6 meses o más, 1 año o más y en ciertas modalidades, por 2, 3, 4, 5, o 10 años o más, y en otras modalidades, por un periodo de tiempo indefinido. Por consiguiente, las modalidades de la invención incluyen métodos para tratar el ALS que pueden incluir administrar el dextramipexol por un periodo de tiempo extendido o prolongado. En algunas modalidades, el periodo de tiempo extendido puede ser aproximadamente 12 semanas o más, aproximadamente 6 semanas o más, aproximadamente 1 año o más, y en otras modalidades, un método para tratar la ALS comprende administrar dextramipexol en un régimen de dosificación de mantenimiento. En tales modalidades, el régimen de dosificación de mantenimiento puede incluir administrar aproximadamente 100 mg o más, aproximadamente 125 mg o más, aproximadamente 150 mg o más, 300 mg o más, 500 mg o más, o 550 mg o más de dextramipexol por día sin ninguna titulación (o un régimen de dosificación inicial con menos de la dosis de mantenimiento). Por lo tanto, varias modalidades se dirigen a la terapia de mantenimiento en la cual, un programa de dosificación para el dextramipexol se mantiene por un periodo de tiempo extendido sin titulación o de otra manera cambiando el programa de dosificación. En tales modalidades, el periodo de tiempo tendido puede ser de aproximadamente 12 semanas o más, aproximadamente 6 meses o más, aproximadamente 1 año o más, 2, 3, 4, 5, o 10 años o más, y en ciertas modalidades, un periodo de tiempo indefinido. En otras modalidades, la dosificación de mantenimiento puede incluir administrar menos que la dosis diaria inicial, como por ejemplo, menos de aproximadamente 150 mg o menos de aproximadamente 300 mg de dextramipexol por día. Adicionalmente, sin desear estar comprometidos por la teoría, los efectos adversos asociados con el tratamiento con agonista de dopamina tal como aquellos descritos anteriormente, pueden no desarrollarse después que el tratamiento con dextramipexol se ha llevado a cabo por un periodo de tiempo de al menos 12 semanas o más, y en algunas modalidades, al menos 6

meses o 1, 2, 3, 5, o 10 años o más.

En otras modalidades, se puede proporcionar un régimen de dosificación inicial. En ciertas modalidades, el régimen de dosificación inicial puede incluir administrar una dosis más alta de dextramipexol que el régimen de dosificación de mantenimiento ya sea como una administración única o administrando una dosificación creciente por un periodo de tiempo limitado antes de iniciar un régimen de dosificación de mantenimiento. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el régimen de dosificación inicial puede ser de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 500 mg o más de dextramipexol por día, este régimen de dosificación inicial puede continuar por 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días, hasta 4 semanas, hasta 8 semanas, o hasta 12 semanas. Enseguida del régimen de dosificación inicial, se puede administrar al paciente un régimen de dosificación de mantenimiento de, por ejemplo, aproximadamente 100 mg o más, aproximadamente 125 mg o más, aproximadamente 150 mg o más, 300 mg o más, 400 mg o más, 500 mg o más, o 550 mg o más de dextramipexol, por un periodo de tiempo indefinido, tal como por ejemplo, al menos 12 semanas o más o al menos 6 meses o más, ó 1, 2, 3, 5, ó 10 años o más. En algunas modalidades, a los pacientes que experimentan un mantenimiento se les puede administrar uno o más tratamientos con dosificación más alta en una o más veces durante el régimen de dosificación de mantenimiento.

En varias modalidades, el dextramipexol puede ser administrado a cualquier individuo que exhiba los síntomas de una enfermedad neurodegenerativa o a los individuos predispuestos a una enfermedad neurodegenerativa. Los ejemplos no limitantes de las enfermedades neurodegenerativas que pueden ser tratadas usando el dextramipexol incluyen Corea de Huntington, daño neurológico inducido metabólicamente, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunción cognitiva asociada con la edad, demencia vascular, demencia por infarto múltiple, demencia por cuerpos de Lewy, demencia neurodegenerativa, trastorno neurodegenerativo del movimiento, ataxia, ataxia de Friedreich, esclerosis múltiple, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral primaria, trastornos convulsivos, trastorno o enfermedad de las neuronas motrices, trastorno desmielinizante inflamatorio,

enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), encefalopatía hepática, y encefalitis crónica. Por lo tanto, las composiciones y los métodos de la invención pueden ser usados para tratar los síntomas de una enfermedad neurológica de casi cualquier individuo o susceptible a tales enfermedades.

En las modalidades particulares, el dextramipexol puede ser usado para tratar la ALS. Por ejemplo, en algunas modalidades, los individuos quienes fueron diagnosticados con ALS en un periodo de dos años o menos pueden ser tratados con dextramipexol para reducir, eliminar o detener el avance de la ALS o los síntomas asociados con ALS tales como, por ejemplo, pérdida de la función motriz fina, pérdida de la función motriz gruesa, pérdida de la función bulbar, y pérdida de la función respiratoria. En otras modalidades, el dextramipexol puede ser administrado para reducir o detener el avance de los síntomas incluyendo, pero no limitados a, temblores, pérdida del control muscular, pérdida de la habilidad para escribir, reducción de la habilidad para moverse o rodar, pérdida del habla, incapacidad para deglutir, dificultad para respirar, etcétera. En otras modalidades, los individuos con síntomas avanzados quienes fueron diagnosticados con ALS más de 2 años antes de iniciar el tratamiento, pueden ser tratados con dextramipexol, y tales individuos pueden responder al tratamiento exhibiendo una reducción o eliminación de uno o más de los síntomas relacionados con la ALS o, en ciertas modalidades, se puede reducir la velocidad de inicio o de avance de los síntomas, por ejemplo, se puede reducir la velocidad de pérdida de las funciones motrices, la pérdida del habla y/o de la capacidad de deglución.

En otras modalidades, una respuesta dependiente de la dosis puede estar asociada con el tratamiento con dextramipexol, y en ciertas modalidades, una respuesta dependiente de la dosis puede ser mejorada cuando el tratamiento se lleva a cabo por periodos de tiempo más largos. Por ejemplo, en algunas modalidades, un paciente sin tratamiento previo a quién se administra una dosis diaria de, por ejemplo, aproximadamente 300 mg de dextramipexol o más, aproximadamente 500 mg o más, o aproximadamente 600 mg o más puede exhibir mayor mejoría en uno o más síntomas de una enfermedad neurológica que una

paciente sin tratamiento previo situado similarmente, a quién se administra una dosis diaria de dextramipexol menor a 300 mg o menor a 500 mg. En tales modalidades, esta mejora que resulta de la administración de dosificaciones más altas puede ser aparente después de un solo tratamiento. Sin embargo, en algunas modalidades, la mejoría aumentada en uno o más síntomas como resultado de la administración de dosis diarias más altas de dextramipexol puede ser observada hasta los 6 meses o más después del inicio de tal tratamiento. Por lo tanto, en las modalidades particulares, el tratamiento con dosis más altas de dextramipexol puede ser llevado a cabo por periodos de tiempo prolongados, y la mejoría asociada con tal tratamiento de dextramipexol puede ser realizada después que el tratamiento ha sido llevado a cabo por un periodo de tiempo de, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, ó 7 días, hasta 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, ó 48 semanas, hasta 5, 10, 15, ó 20 años, o cualquier número de semanas entre los valores mencionados. En otras modalidades, el tratamiento con dosis más altas de dextramipexol se puede llevar a cabo como terapia de mantenimiento, en donde se administran al paciente dosis de dextramipexol al inicio del tratamiento, y después se continúan tales dosis de dextramipexol a través del tiempo. En cada una de las modalidades del método descritas aquí, cualquiera de las dosis de dextramipexol y/o cualquiera de los regímenes de dosificación de dextramipexol descritos aquí se puede usar en tales métodos y la administración continua de tales dosis puede ser continuada durante cualquiera de los periodos de tiempo descritos.

En ciertas modalidades, la mejoría observada en uno o más síntomas se aumentar según progresa el tratamiento, de modo tal que después que se observa una mejoría, otras mejorías en uno o más síntomas se pueden volver aparentes con el tratamiento continuo. Sin desear estar comprometidos por la teoría, una desaceleración entre el tratamiento inicial y la primera observación de la mejoría se puede deber a un periodo en el cual la concentración de dextramipexol en uno o más de los tejidos del paciente aumenta a un nivel umbral donde se observa la mejoría del síntoma. Cualquier desaceleración antes de la observación de mejorías puede variar entre los pacientes y puede variar dependiendo de, por ejemplo, la

demografía del paciente o las características tales como, por ejemplo, la edad, la progresión de la enfermedad, y/o el tiempo entre el inicio de los síntomas de la enfermedad y el inicio del tratamiento.

En modalidades adicionales, el dextramipexol puede ser administrado a los pacientes en necesidad de tratamiento para la pérdida de peso excesiva asociada con la ALS. Sin desear estar comprometidos por la teoría, la pérdida de peso precipitada que es un síntoma cardinal de la ALS puede estar asociada con el gasto energético aumentado, el hipermetabolismo musculo esquelético, y el desperdicio sistemático del tejido muscular, conocido como caquexia. En varias modalidades, la dosis diaria total de dextramipexol administrada puede ser, por ejemplo, menor a 150 mg a 300 mg o mayor, 400 mg o mayor, 500 mg o mayor, o 600 mg o mayor. En cada una de las modalidades del método descritas aquí, cualquiera de las dosis de dextramipexol y/o cualquiera de los regímenes de dosificación de dextramipexol descritos aquí puede ser usado en tales métodos y la administración continua de tales dosis puede ser continuada durante cualquiera de los periodos de tiempo descritos.

En algunas modalidades, el dextramipexol puede ser administrado por titulación, donde una o más dosis iniciales son menores a 150 mg, menores a 300 mg, menores a 400 mg, menores a 500 mg, menores a 600 mg, etcétera, o cuando se administran a pacientes sin tratamiento previo. Por lo general, el tratamiento con pramipexol requiere la titulación, puesto que el pramipexol tiene un impacto adverso significativo sobre los pacientes sin tratamiento previo, y la titulación durante el curso de las semanas en las cuales el régimen de dosificación se aumenta periódicamente para alcanzar dosis más altas, limita supuestamente estos efectos adversos. En varias modalidades de la invención, no se requiere la titulación del dextramipexol. Por lo tanto, si una dosis diaria efectiva de dextramipexol es, por ejemplo, 150 mg o 300 mg, la dosis inicial de dextramipexol puede ser de 150 mg o 300 mg de dextramipexol, y cada dosis diaria posterior puede ser de 150 mg o 300 mg. Por consiguiente, la dosis diaria puede ser considerada una "dosis diaria estable". Por ejemplo, el tratamiento con dextramipexol puede ser iniciado a altos

niveles sin la necesidad de titulación. Por lo tanto, a un paciente sin tratamiento previo que requiere una dosis mayor que aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg o más, 400 mg o más, o aproximadamente 500 mg o más, o aproximadamente 600 mg o más, de dexpramipexol para el tratamiento, se le pueden administrar aproximadamente 100 mg o más, aproximadamente 125 mg o más, aproximadamente 150 mg o más, 300 mg o más, 400 mg o más, 500 mg o más, o 600 mg o más de dexpramipexol durante el primer tratamiento, sin el inicio de los efectos adversos, como se esperaría si se administrara el pramipexol en su nivel terminal durante un tratamiento inicial. Por consiguiente, las modalidades de la invención se dirigen a un método para tratar a pacientes con ALS que incluye administrar una cantidad efectiva de dexpramipexol sin titulación. En ciertas modalidades, la cantidad efectiva puede ser de aproximadamente 100 mg o más, aproximadamente 125 mg o más, aproximadamente 150 mg o más, 300 mg o más, 400 mg o más, 500 mg o más, o 600 mg o más diariamente, y en algunas modalidades, la cantidad efectiva puede ser de aproximadamente 300 mg o más diariamente. En modalidades particulares, la cantidad efectiva puede ser administrada como dosis iguales separadas dos veces al día. En ciertas modalidades, la cantidad efectiva puede ser administrada dos veces al día o aproximadamente cada 12 horas. En cada una de las modalidades del método descritas aquí, cualquiera de las dosis de dexpramipexol y/o cualquiera de los regímenes de dosificación de dexpramipexol descritos aquí puede ser usado en tales métodos, y la administración continua de tales dosis se puede continuar durante cualquiera de los periodos de tiempo descritos.

Las modalidades de la invención también se dirigen a un régimen de dosificación para administrar dexpramipexol. Por ejemplo, en algunas modalidades, el régimen de dosificación puede incluir una dosis inicial de dexpramipexol en una o más dosis unitarias, después una pluralidad de dosis que tengan una cantidad igual de dexpramipexol como la dosis inicial en una o más dosis unitarias. Tales modalidades no se limitan 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 pueden ser desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg o aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 500 mg o aproximadamente 600 mg de dexpramipexol. En otras modalidades, la dosis inicial y cada una de la pluralidad de dosis diarias puede ser desde aproximadamente 100 mg o más a aproximadamente 300 mg o aproximadamente 400 mg o aproximadamente 500 mg o aproximadamente 600 mg de dexpramipexol, y en aun otras modalidades, la dosis inicial y cada una de la pluralidad de dosis diarias puede ser de aproximadamente 300 mg o más, aproximadamente 400 mg o más, aproximadamente 500 mg o más, o aproximadamente 600 mg o más de dexpramipexol. En algunas modalidades, la una o más dosis unitarias del régimen de dosificación pueden ser 1 a 5 dosis unitarias, y en tales modalidades, cada una de la una o más dosis unitarias puede ser sustancialmente igual. En otras modalidades, cada dosis unitaria del régimen de dosificación puede ser una dosis unitaria sólida. Cada uno de los regímenes de dosificación para el dexpramipexol, descritos aquí, puede ser usado en cualquiera de los métodos, y el régimen de dosificación puede ser llevado a cabo usando cualquiera de las composiciones descritas aquí.

En modalidades particulares, el dexpramipexol puede ser administrado a pacientes con ALS y en tales modalidades, las mejorías observadas en los pacientes con ALS tratados con dexpramipexol pueden ser significativamente mayores que en los tratamientos convencionales, tales como, por ejemplo, con riluzol. En algunas modalidades, la mejoría puede ser indicada por una mejoría mayor al 20% en el puntaje Revisado de la Escala de Puntaje Funcional de ALS (ALSFRS-R) en comparación con los puntajes de referencia tomados antes del tratamiento, y en otras modalidades, esta mejoría puede ser manifestada por más de 30% de aumento en el puntaje ALSFRS-R. En ciertas modalidades, la mejoría en el puntaje ALSFRS-R se puede volver aparente en menos de 9 meses, y en algunas modalidades, menos de 6, 3, o 1 mes. El riluzol, el único tratamiento aprobado para la ALS, no ha demostrado ningún efecto sobre el puntaje de la escala ALSFRS-R aun después del tratamiento prolongado. La mayoría de los especialistas médicos y los investigadores clínicos creen que una terapia que resulta en un cambio de 20%

o más en la pendiente del puntaje de la escala ALSFRS-R es clínicamente significativo. Por lo tanto, la tasa de mejoría observada durante el tratamiento con dextramipexol, es considerablemente y sorprendentemente mejor que la de los otros tratamientos para ALS y la falta de tratamiento, con base en el puntaje de la escala ALSFRS-R.

En varias modalidades, el dextramipexol puede ser administrado para el tratamiento de la ALS sin incurrir en efectos adversos asociados con, por ejemplo, el riluzol, el estándar actual de intervención farmacológica para ALS. Por ejemplo, las tasas globales de eventos adversos pueden ser más altas entre los pacientes que reciben el riluzol concomitante con el dextramipexol o en conjunción con placebo. Los dolores de cabeza por ejemplo, se reportados en cuatro veces tantos pacientes que recibieron riluzol, en comparación con aquellos que no recibieron el riluzol.

En algunas modalidades, el dextramipexol puede ser administrado para mejorar la salud general de los individuos que tienen una enfermedad neurológica, y en otras modalidades, el dextramipexol puede ser administrado para aliviar uno o más síntomas específicos. Por ejemplo, en modalidades particulares, el dextramipexol puede ser administrado a pacientes con ALS para mejorar los síntomas asociados con por ejemplo, la motricidad fina, el habla y la deglución o una combinación de los mismos. Sin desear estar comprometidos por la teoría, en tales modalidades, las mejorías en los síntomas relacionados con la motricidad fina y el habla y la deglución se pueden volver aparentes en un periodo de tiempo más corto enseguida del inicio del tratamiento con dextramipexol que, por ejemplo, las mejorías en los síntomas relacionados con la función motora gruesa y pulmonar. Por lo tanto, aunque las mejorías en los síntomas relacionados con la función motora gruesa y pulmonares pueden ser observados después del tratamiento con dextramipexol, en algunas modalidades, el dextramipexol puede ser administrado para aliviar los síntomas relacionados con la motricidad fina y el habla y la deglución, de forma más inmediata que otros síntomas de ALS. Por lo tanto, en ciertas modalidades, los pacientes con ALS tratados con dextramipexol pueden tener un tiempo aumentado antes que se deba emplear un tubo de alimentación,

puesto que tales pacientes pueden retener la habilidad para masticar y deglutir los alimentos por si solos.

En otras modalidades, el dextramipexol puede ser administrado para detener la velocidad de declinación de un paciente que exhibe los síntomas de una enfermedad neurológica y/o para reducir la mortalidad en tales pacientes. En tales modalidades, las poblaciones de pacientes diagnosticados con una enfermedad neurológica, tal como por ejemplo, ALS, pueden exhibir un tiempo aumentado hasta la muerte, una tasa de supervivencia aumentada, y/o una frecuencia de muerte reducida como resultado del tratamiento con dextramipexol. Además, aun en los pacientes que sucumben al ALS u otra enfermedad neurológica tratada con dextramipexol, el tratamiento con dextramipexol puede mejorar la calidad de vida para tales pacientes hasta la muerte.

Los métodos anteriores pueden comprender la administración de dextramipexol en un régimen de dosificación para lograr una AUC_{0-12} (h x ng/mL) en estado permanente, dependiente de la dosis que varía desde 836 ± 234 a 2803 ± 1635 a 6004 ± 2700 a dosis diarias de 50 mg, 150 mg, y 300 mg, respectivamente, cuando se administran en dos dosis iguales dos veces al día.

En otras modalidades, el tratamiento con dextramipexol puede ser llevado a cabo en combinación con otras formas de tratamiento. En algunas modalidades, tal terapia de combinación puede producir efectos sinérgicos, de modo tal que el efecto de la dextramipexol se aumenta, en donde uno o más síntomas muestran una mejoría dramática sobre los niveles pre-tratamiento por ejemplo, en citas modalidades, el tratamiento con dextramipexol puede ser llevado a cabo en combinación con (simultáneamente o concurrentemente) con rulizol, sin efectos adversos o alivio reducido de los síntomas. En otras modalidades, el dextramipexol puede ser administrado en combinación con (simultáneamente o concurrentemente) con una forma adicional de tratamiento que incluye, pero no se limita a, aquellas establecidas en la Solicitud Provisional Norteamericana No. 61/113,680, presentada el 12 de Diciembre de 2208, y la Solicitud Provisional Norteamericano No. 61/090,094, presentada el 19 de Agosto de 2009, cada una de las cuales se

incorpora aquí como referencia en su totalidad sin producir efectos adversos.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica de dextramipexol puede lograr los efectos descritos anteriormente al provocar un efecto neuroprotector, antioxidante, antiapoptótico, u otros efectos celulares benéficos son los efectos secundarios asociados con los agonistas de dopamina, usados comúnmente para tratar las enfermedades neurodegenerativas. Sin desear estar comprometidos por la teoría, la habilidad para suministrar dosis efectivas clínicamente de dextramipexol sin efectos secundarios limitantes de la dosis, se puede hacer posible por: (i) la síntesis de dextramipexol que sea puro dentro de los límites de la detección; y (ii) que el dextramipexol posee una afinidad sustancialmente más baja por los receptores de dopamina que su enantiómero, pramipexol. Otro detalles con relación a la base molecular para la actividad neuroprotectora, antioxidante, anti-apoptótica, etcétera, del dextramipexol, incluyendo una comparación de la actividad del dextramipexol versus el pramipexol se puede encontrar en la Solicitud Norteamericana No. 11/957,157 la cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Varias modalidades de la invención incluyen métodos para tratar una enfermedad neurodegenerativa al administrar una cantidad efectiva terapéuticamente de dextramipexol tal como por ejemplo, aproximadamente 100 mg o más, aproximadamente 125 mg o más, aproximadamente 150 mg o más, o aproximadamente 300 mg o más. De acuerdo con tales modalidades, el dextramipexol puede ser formulado como una composición farmacéutica o terapéutica al combinarlo con uno o más portadores aceptables farmacéuticamente. En algunas modalidades, tales composiciones farmacéuticas o terapéuticas pueden ser formuladas en forma de tabletas o capsulas para ser usadas en las rutas de administración oral. Las composiciones y las cantidades de ingredientes no activos en tal formulación pueden depender de la cantidad del ingrediente activo, y del tamaño y la forma de las tabletas o las capsulas. Tales parámetros pueden ser apreciados y entendidos fácilmente por las personas con experiencia en la técnica.

En varias modalidades, las composiciones farmacéuticas de la invención

pueden tener una pureza quiral para el dexpramipexol de al menos 99.5%, al menos 99.6%, al menos 99.7%, al menos 99.8%, al menos 99.9%, o en algunas modalidades, al menos 99.99%. En modalidades particulares, la pureza quiral para la dexpramipexol puede ser de aproximadamente 100%. Tal dexpramipexol con alta pureza quiral, hace posibles composiciones terapéuticas y farmacéuticas que pueden tener un amplio rango de dosis individuales y diarias. En si, la presente invención proporciona una composición que incluye solo dexpramipexol en una dosificación aceptable farmacéuticamente, y en algunas modalidades, tales composiciones farmacéuticas pueden incluir además un portador, excipiente y/o diluyente aceptable farmacéuticamente.

En ciertas modalidades, la cantidad de pramipexol, (6S)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propilamino)benzotiazol, que permanece en el dexpramipexol quiralmente puro, puede ser una cantidad que no excede aproximadamente 1.0 mg, y en algunas modalidades, la cantidad de pramipexol puede ser una cantidad que no excede aproximadamente 0.75 mg, aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 0.25 mg, o aproximadamente 0.125 mg. En modalidades particulares, la cantidad de pramipexol en el dexpramipexol quiralmente puro puede ser menor que aproximadamente 0.125 mg. Por lo tanto, la cantidad de pramipexol que puede ser administrada en las composiciones farmacéuticas que contienen el dexpramipexol quiralmente puro de varias modalidades, puede ser menor que 1.0 mg/día, menor que 0.5 mg/día, y en ciertas modalidades, menor que 0.125 mg/día. Sin desear estar comprometidos por la teoría, la cantidad de pramipexol en el dexpramipexol quiralmente puro puede ser una dosis no efectiva, de modo tal que todo el pramipexol en tales composiciones no provoca un efecto notable sobre los pacientes a los que se les administran las composiciones farmacéuticas de la invención. Por ejemplo, una dosis de 300 mg/día de dexpramipexol administrada a un paciente como una dosis unitaria única que contiene al menos 99.8% de dexpramipexol quiralmente puro puede contener una dosis no efectiva de pramipexol menor a 1.0 mg/día, una dosis de 300 mg/día de aproximadamente 99.9% de dexpramipexol quiralmente puro puede incluir una cantidad de

dosificación no efectiva de pramipexol menor a 0.5 mg/día, y una dosis de 300 mg/día de aproximadamente 99.98% de dexpramipexol puede incluir una dosis no efectiva de pramipexol menor a 0.125 mg/día. El dexpramipexol quiralmente puro puede ser preparado o convertido a una sal aceptable farmacéuticamente de dexpramipexol. Por ejemplo, en algunas modalidades, el dexpramipexol puede ser formulado como diclorhidrato de (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol, el cual es una sal farmacéutica y puede mejorar la solubilidad del dexpramipexol en agua. La conversión del (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol a una sal aceptable por cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, el diclorhidrato de (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol puede ser preparado mediante una etapa del método en la cual el (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol o la sal de (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol se hacen reaccionar con HCl concentrado en un solvente orgánico, tal como, un alcohol, a una temperatura reducida de, por ejemplo, desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C. Un solvente orgánico, tal como metil ter-butil éter puede ser agregado entonces, y la reacción puede ser agitada por aproximadamente una hora. El diclorhidrato de (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol producido puede ser recuperado de la mezcla de reacción mediante filtración, lavado con un alcohol y secado al vacío.

La cantidad de dexpramipexol en tal composición farmacéutica oral adecuada para administración oral puede variar. Por ejemplo, en algunas modalidades, la cantidad de dexpramipexol en tales composiciones puede ser desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 125 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 600 a aproximadamente 1000 mg, y en ciertas modalidades, la cantidad de dexpramipexol

puede ser desde aproximadamente 60 mg a aproximadamente 300 mg. Cada una de las composiciones implementadas aquí, puede ser usada en cualquiera de los métodos o los regímenes de dosificación de este documento.

En varias modalidades, la dosis diaria del dextramipexol puede ser administrada como una dosis diaria o puede ser dividida en dos o más dosis de cantidad igual o desigual administradas a través del día. Por ejemplo, en algunas modalidades, aproximadamente 100 mg o más, aproximadamente 125 mg o más, aproximadamente 150 mg o más, 300 mg o más, 500 mg o más, o 600 mg o más de dextramipexol pueden ser administrados en 1 a 5 dosis cada una que contiene una cantidad igual de dextramipexol, y en otras modalidades, aproximadamente 100 mg o más, aproximadamente 125 mg o más, aproximadamente 150 mg o más, 300 mg o más, 500 mg o más, o 600 mg o más de dextramipexol se pueden administrar en 2 o 3 dosis a través del día. En aun otras modalidades, aproximadamente 100 mg o más, aproximadamente 125 mg o más, aproximadamente 150 mg o más, 300 mg o más, 500 mg o más, o 600 o más de dextramipexol pueden ser administrados en 2 o 3 dosis en donde una dosis contiene una concentración más alta de dextramipexol. Por ejemplo, una dosis de un régimen de 30 mg puede contener 100 mg de dextramipexol y una segunda dosis administrada en un momento diferente durante el día puede contener 200 mg de dextramipexol. Las dosis diarias pueden ser usadas en cualquiera de los métodos o regímenes de dosificación descritos aquí.

Las composiciones farmacéuticas o terapéuticas de la invención pueden ser preparadas, empacadas, vendidas a granel, como una dosis unitaria única, o como dosis unitarias múltiples y pueden ser administradas en la manera convencional por cualquier ruta donde estos sean activos. Por ejemplo, las composiciones pueden ser administradas oralmente, oftálmicamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraarterialmente, intramedularmente, intratecalmente, intraventricularmente, transdermicamente, subcutáneamente, intraperitonealmente, intravesicularmente, intranasalmente, enteralmente, tópicamente, sublingualmente, rectalmente por inhalación, por inyecciones de depósito, o por implantes, o mediante el uso de

cremas vaginales, supositorios, pesarios, anillos vaginales, supositorios rectales, dispositivos intrauterinos, y formas transterminas tales como parches y cremas. Los modos específicos de administración dependerán de la indicación. La selección de la ruta de administración específica y el régimen de dosificación pueden ser ajustados o titulados por el especialista médico de acuerdo con los métodos conocidos, con el fin de obtener la respuesta clínica óptima. Todos los métodos descritos aquí pueden ser llevados a cabo administrando dexpramipexol mediante cualquier ruta de administración descrita aquí. Adicionalmente, el dexpramipexol puede ser administrado usando cualquiera de tales rutas de administración para todos los regímenes de dosificación descritos aquí.

Las formulaciones farmacéuticas que contienen dexpramipexol en una dosificación sólida pueden incluir, pero no se limitan a tabletas, capsulas, obleas, píldoras pequeñas, píldoras, polvos, y gránulos; las formas de dosificación tópica las cuales incluyen, pero no se limitan a soluciones, polvos, emulsiones líquidas, suspensiones líquidas, semi sólidos, ungüentos, pastas, cremas, geles y jaleas, y espumas, y las formas de dosificación parenterales las cuales incluyen, pero no se limitan a suspensiones, emulsiones, y polvo seco; que comprenden una cantidad efectiva de un polímero o copolímero de la presente invención. También se conoce en la técnica que los ingredientes activos pueden estar contenidos en tales formulaciones con diluyentes, rellenos, desintegradores, aglutinantes, lubricantes, surfactantes, vehículos hidrofóbicos, vehículos solubles en agua, emulgentes, amortiguadores, humectantes, solubilizadores, y conservadores y los similares aceptables farmacéuticamente. Los medios y los métodos para la administración son conocidos en la técnica y los especialistas expertos pueden hacer referencia a varias referencias farmacológicas para guiarse. Por ejemplo, Modern Pharmaceutics, Banker y Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); y Goodman y Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6ta Edición, MacMillan Publishing Co., Nueva York (1980) pueden ser consultados.

Para la administración oral, los compuestos pueden ser formulados fácilmente combinando estos compuestos con los portadores aceptables

farmacéuticamente, bien conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los compuestos de la invención sean formulados como tabletas, píldoras, grageas, capsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones, y los similares, para ingestión oral por un paciente a ser tratado. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden ser obtenidas agregando un excipiente sólido, opcionalmente triturando la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener núcleos de tabletas o grageas. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a rellenos, tales como azúcares, incluyendo, pero no limitados a lactosa, sacarosa, manitol, y sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, pero no limitadas a, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea se pueden agregar agentes desintegradores, tales como, pero no limitados a, polivinil pirrolidona reticulada, agar, o ácido alginico, o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden ser adecuadas para la administración oral, tales como, por ejemplo, una forma de dosificación oral sólida o cápsulas, y en ciertas modalidades, las composiciones pueden ser tabletas. Tales tabletas 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 lubricantes, uno o más agentes tensioactivos, uno o más agentes dispersantes, uno o más colorantes, y los similares. Tales tabletas pueden ser preparadas mediante cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, mediante compresión o moldeado. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas mediante comprimiendo en una maquina adecuada los ingredientes de la composición en una forma de libre fluencia, tales como por ejemplos polvos o gránulos, y las tabletas moldeadas pueden ser hechas moldeando en una maquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente liquido inerte. Las tabletas de algunas modalidades pueden estar no revertidas, y en otras modalidades, estas pueden ser revestidas

por medio de las técnicas conocidas.

En otras modalidades preparadas para administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser preparadas en núcleos de grageas con revestimientos adecuados. En tales modalidades, los núcleos de grageas pueden ser preparados usando soluciones de azúcar concentrado, los cuales pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuadas. En algunas modalidades, los colorantes o pigmentos se pueden agregar a los revestimientos de tabletas o grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos. En aun otras modalidades, las composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad efectiva de dexpramipexol preparada para la administración oral pueden incluir, pero no se limitan a, cápsulas de ajuste suave fabricadas de gelatina, así como cápsulas selladas suaves, fabricadas de gelatina y un plasitificante, tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas. Las cápsulas de ajuste suave pueden contener los ingredientes activos en combinación con los rellenos, 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 las cápsulas suaves, los compuestos activos pueden ser disueltos en líquidos adecuados, tales como, aceites grados, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además se pueden agregar estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para tal administración.

En las modalidades en las cuales los núcleos de tabletas y de grageas están revestidos, los revestimientos pueden retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, y por ello proporcionan una acción sostenida durante un periodo prolongado. Adicionalmente, tales revestimientos pueden ser adaptados para liberar la dexpramipexol en un patrón predeterminado (por ejemplo, con el fin de lograr una formulación de liberación controlada) o estos pueden ser adaptados para no liberar el compuesto activo hasta después del paso del estimado

(revestimiento entérico). Los revestimientos adecuados abarcados por tales modalidades, pueden incluir, pero no se limitan a, revestimientos de azúcar, revestimiento de película (por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa, metil celulosa, metil hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, polietilenglicoles, y/o polivinil pirrolidona), o un revestimiento entérico (por ejemplo, copolímero de ácido metacrílico, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, goma laca, y/o etilcelulosa). Además, un material de retardo de tiempo, tales como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo pueden ser incorporados en los revestimientos de algunas modalidades. En aun otras modalidades, las composiciones de tabletas sólidas pueden incluir un revestimiento adaptado para proteger la composición de los cambios químicos no deseados, por ejemplo, para reducir la degradación química antes de la liberación de la sustancia farmacológica activa.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral, abarcadas en las modalidades de la invención pueden incluir una cantidad efectiva terapéuticamente de dexpramipexol y una dosis no efectiva de pramipexol y pueden incluir además uno o más diluyentes, uno o más desintegradores, uno o más lubricantes, uno o más pigmentos o colorantes, uno o más gelatinas, uno o más plastificantes y los similares. Por ejemplo, en algunas modalidades, las tabletas pueden incluir dexpramipexol, desde aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso de diluyente en una cantidad desde aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso de un segundo diluyente, desde aproximadamente 2% a aproximadamente 6% en peso de desintegrado y desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de lubricante, y en modalidades particulares, tales tabletas pueden incluir una cantidad efectiva de dexpramipexol, desde aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso, desde aproximadamente 2% a aproximadamente 6% de crospovidona o croscarmelosa, y desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de estearato de

magnesio. En otras modalidades, la composición farmacéutica puede incluir cualquier cantidad o combinación de celulosa microcristalina, manitol, sodio, crospovidona, croscarmelosa, estearato de magnesio, o combinaciones de los mismos.

En tales modalidades, las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden incluir al menos aproximadamente 50 mg de dextramipexol, y en algunas modalidades, tales composiciones farmacéuticas pueden incluir al menos aproximadamente 75 mg de dextramipexol, al menos aproximadamente 100 mg de dextramipexol, al menos aproximadamente 150 mg de dextramipexol, al menos aproximadamente 200 mg de dextramipexol, al menos aproximadamente 250 mg de dextramipexol, 300 mg de dextramipexol, al menos aproximadamente 500 mg de dextramipexol, al menos aproximadamente 600 mg de dextramipexol, al menos aproximadamente 750 mg de dextramipexol, o al menos aproximadamente 1000 mg de dextramipexol. En ciertas modalidades, tales composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral, preparadas en cualquier dosificación descrita anteriormente, pueden incluir una cantidad de dosificación no efectiva de pramipexol de menos de aproximadamente 0.125 mg.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas que incluyen dextramipexol pueden ser preparadas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos adecuados para inyección. En tales modalidades, tales formulaciones líquidas pueden incluir además agentes formulatorios tales como agentes de suspensión, estabilizadores, y/o agentes de dispersión, formulados para administración parenteral. Tales formulaciones inyectables pueden ser administradas mediante cualquier ruta, por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarterial o inyección de bolo o infusión continua, y en las modalidades en las cuales las formulaciones inyectables se administran mediante infusión continua, tal infusión puede ser llevada a cabo por un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 horas. En ciertas modalidades, las formulaciones para inyección pueden ser presentadas en forma de dosificaciones unitarias, por ejemplo, en ampollitas o en recipientes de dosis

múltiples, con un conservador agregado.

En otras modalidades, el dexpramipexol puede ser formulado como una preparación de depósito, y tales formulaciones de acción prolongada pueden ser administradas por implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Las inyecciones de depósito pueden ser administradas a intervalos de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 meses o más. Así, por ejemplo, los compuestos pueden ser formulados con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite adecuado) o en resinas de intercambio, o como derivados poco solubles, por ejemplo una sal poco soluble.

En aun otras modalidades, las composiciones farmacéuticas que incluyen dexpramipexol pueden ser formuladas para administración bucal o sublingual. En tales modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden ser preparadas como tabletas masticables, compuestos fundibles rápidamente o comprimidos formuladas en cualquier manera convencional.

En aun otras modalidades, las composiciones farmacéuticas que incluyen dexpramipexol pueden ser formuladas para la administración por inhalación. En tales modalidades, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser administradas en forma de una presentación de rociador de aerosol desde empaques presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorofluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada al proporcionar una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas o cartuchos, por ejemplo de gelatina, para ser usadas en un inhalador o insuflador, puede ser formuladas conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas que incluyen dexpramipexol pueden ser formuladas en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de

supositorios tales como manteca de cacao y otros glicéridos.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas que incluyen dexpramipexol pueden ser formuladas para la administración transdérmica. Por ejemplo, tales composiciones farmacéuticas pueden ser preparadas para ser aplicadas a un apósito o aplicadas por medio de sistemas terapéuticos, transdérmicos, que se suministran al paciente. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas y terapéuticas que incluyen dexpramipexol para administración transdérmica, pueden incluir un sólido adecuado o portadores o excipientes en fase gelificada tales como, pero no limitados a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, o polímeros tales como, por ejemplo, polietilenglicoles.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas que incluyen dexpramipexol pueden ser administradas individualmente como un agente terapéutico único. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas que incluyen dexpramipexol, pueden ser administradas en combinación con uno o más ingredientes activos, tales como, por ejemplo, auxiliares, inhibidores de proteasa, u otros fármacos o compuestos compatibles donde tal combinación se visualiza para ser deseable o ventajosa para lograr los efectos deseados de los métodos descritos aquí.

Las modalidades para los estados de enfermedad, el tipo de paciente (sin tratamiento previo o con tratamiento previo), las cantidades de dosificación diarias, las cantidades de dosificación al nivel de los efectos adversos observables, las cantidades de dosificación no efectivas, y las purezas quirales para los métodos de la invención, las cuales se describen aquí por separado por motivos de brevedad, pueden ser unidos en cualquier combinación apropiada.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

El ejemplo 1 fue un estudio en centros múltiples, de grupos paralelos, doble ciego, controlado por placebo, aleatorizado, para evaluar la seguridad, la

tolerabilidad, y los efectos clínicos de la administración oral de 3 niveles de dosificación de dexpramipexol vs. El placebo, por 12 semanas, en pacientes con ALS. En la Parte 1, 80 pacientes elegibles fueron asignados al azar a 1 de 4 grupos de tratamiento en una proporción 1:1:1:1 por 12 semanas de tratamiento con dexpramipexol (50 mg, 150 mg, o 300 mg de dosis diaria total) o placebo. Las dosis se administraron como 25 mg, 75 mg, o 150 mg de dexpramipexol cada doce horas, o placebo cada doce horas.

Las evaluaciones de seguridad se llevaron a cabo en visitas de estudio programadas en el Nivel Basal, el Día 1 Después de la Dosis, la Semana 1, la Semana 2, la Semana 4, y la Semana 8 y la Semana 12 (o el final del estudio si un sujeto fue discontinuado prematuramente). Las evaluaciones del estado clínico, incluyendo la Escala de Puntaje Funcional de ALS (revisado) ALSFRS-R), la capacidad vital (VC), y la Escala McGill de Calidad de Vida de Elemento Único (McGill SIS), se llevaron a cabo en el Nivel Basal, la Semana 4, la Semana 8, y la Semana 12 (o al final del estudio si un sujeto se discontinúa prematuramente). Se recolectaron muestras de CSF y plasma en el Nivel Basal y la Semana 12 para análisis proteómico, para estudiar los marcadores sustitutos potenciales del estudio, indicativos de la progresión de la enfermedad en ALS y para evaluar los cambios en los marcadores sustitutos que pueden ser asociados con el tratamiento de dexpramipexol.

Ochenta (80) pacientes se planearon para ser enrolados y asignados al azar a 1 de 4 grupos de tratamiento en una relación 1:1:1:1 para una distribución de 20 sujetos por grupo de tratamiento. Sujetos con edades de 21 a 80 años con un diagnóstico clínico de ALS familiar o esporádico quienes cumplieron el criterio de posible, probable soportado por el laboratorio, probable o, definitivo para un diagnóstico de ALS de acuerdo con el criterio de la Federación Mundial de Neurología de El Escorial; quienes tenían <24 meses desde el inicio de los síntomas de ALS; y quienes tenían una VC de pie > 65% de lo pronosticado por la edad, la altura, y el género, fueron elegibles para el enrolamiento. Se requería que los sujetos que usaban riluzol (Rilutek®) en el momento de la asignación al azar,

siguieran tomando el riluzol al mismo nivel de dosificación en todo el estudio. Las mujeres con posibilidades de procrear (WOCBP) deben haber aceptado usar 2 métodos anticonceptivos intervencionistas durante la participación en todo el estudio. La esterilización quirúrgica (es decir, vasectomía) de los hombres se consideró como un método efectivo de método anticonceptivo intervencionista. Sin embargo, el uso del método del ritmo no fue considerado suficiente. Las WOCBP deben haber aceptado someterse a pruebas de embarazo y haber tenido una prueba de embarazo negativa en las visitas periódicas del estudio. Los hombres no esterilizados quirúrgicamente cuyas parejas sexuales fueron WOCBP deben haber acordado asegurarse de que sus parejas usaran al menos un método anticonceptivo muy efectivo (por ejemplo, métodos hormonales orales, inyectados o implantados, o un dispositivo intrauterino) antes de su aceptación en el estudio, durante la duración del estudio, y por 28 días posteriores a la última dosis de la medicación del estudio.

El estado clínico se evaluó mediante la administración de (1) el ALSFRS-R para evaluar el estado funcional; (2) VC para evaluar la función pulmonar; y (3) la escala de McGill de elemento individual (SIS) para evaluar la calidad de vida general. Las muestras de plasma y de CSF se recolectaron para evaluar los cambios potenciales relacionados con el fármaco en los marcadores sustitutos potenciales de la tensión y el daño de las neuronas motrices, tales como los niveles de cistatina C. los análisis de las muestras no estaban completos para la Parte 1 de la sinopsis del estudio, pero estos datos serán reportados en el informe del la Parte 2 del estudio.

Un total de 102 sujetos se asignaron al azar a 20 sitios de EUA y recibieron al menos 1 dosis de la medicación del estudio: 27 sujetos recibieron el placebo, 23 sujetos recibieron 50 mg de dextramipexol, 26 sujetos recibieron 150 mg de dextramipexol, y 26 sujetos recibieron 300 mg de dextramipexol. El enrolamiento por el sitio varió de 1 a 10 sujetos. Un total de 98 sujetos (96%) completaron la Parte 1 del estudio. Dos sujetos (1 en el grupo de dosificación de 50 mg y 1 en el grupo de dosificación de 300 mg) retiraron su consentimiento y 2 sujetos (1 en el grupo de placebo, y 1 en el grupo de 300 mg) se descontinuaron debido a un evento

adverso. La duración promedio de la enfermedad en el momento de la asignación al azar (tiempo promedio desde el inicio de los síntomas de ALS al Día 1 de la dosificación en el estudio) entre los grupos de tratamiento fue de 427 días (15.25 meses). Los grupos de placebo y de 150 mg tenían las duraciones promedio más largas de la enfermedad (473 y 458 días, respectivamente), en tanto que los grupos de 50 mg y 300 mg tuvieron las duraciones promedio más cortas de la enfermedad (381 y 391 días, respectivamente).

No ocurrieron muertes durante la Parte 1 del estudio. Un total de 6 SAEs se reportaron para 5 sujetos: 2 sujetos en el grupo de 50 mg y 3 sujetos en el grupo de 300 mg. Ninguno de los SAEs se juzgó por los investigadores como relacionados con el tratamiento con la medicación del estudio. Dos sujetos se retiraron del estudio debido a un evento adverso: uno (1) debido a depresión agitada (placebo) y uno (1) debido a náuseas (300 mg). Noventa y dos de 102 sujetos (905) reportaron al menos 1 AE, y el porcentaje de sujetos que reportaron AEs fue similar entre los grupos de tratamiento (93%, 83%, 96%, y 89% para los grupos de placebo, 50 mg, 150 mg, y 300 mg, respectivamente). Los AEs reportados por al menos 10% de los sujetos en frecuencia decreciente del número total de sujetos que reportaron un evento en los grupos de tratamiento activos combinados fueron: depresión (32%), debilidad muscular (24%), síndrome post punción lumbar (19%), dolor de cabeza (13%), y náuseas (11%). Los eventos adversos reportados por al menos 5% de los sujetos en los grupos de tratamiento activo combinados a una incidencia de $\geq 5\%$ mayor que el placebo incluyeron depresión, náuseas, y artralgia. El porcentaje de sujetos que reportaron al menos 1 AEs que habían sido considerados por los investigadores como posiblemente o probablemente relacionados con el tratamiento fueron 22% (placebo), 17% (50 mg), 42% (150 mg) y 27% (300 mg).

No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en la incidencia de anomalías ECG que cumplieron los criterios pre especificados para la significancia clínica potencial. Ninguno de los sujetos tuvo anomalías en los parámetros hematológicos que cumplieran los criterios pre especificados para la significancia clínica potencial. El número de eventos adversos reportados durante el

estudio de 12 semanas se resumen en la Tabla 1. Estos datos indican que el dextramipexol es seguro y bien tolerado.

Tabla 1: Eventos Adversos

Grupo	N	Aes Totales
		N (%)
Placebo	27	25 (92.6%)
50 mg	23	19 (82.6%)
150 mg	26	25 (96.2%)
300 mg	26	23 (88.5%)

Los puntajes promedio de la escala ALSFRS-R en el nivel basal fueron similares entre los grupos de tratamiento. Los cambios promedio desde el nivel basal al punto final en los puntajes totales de la escala ALSFRS-R fueron -3.6 (placebo), - 5.0 (50 mg), -3.3 (150 mg), y -2.3 (300 mg). La mediana de los cambios desde el nivel basal al punto final en los puntajes de la escala ALSFRS-R fueron - 4.0 (placebo), -3.0 (50 mg), -2.5 (150 mg), y -2.0 (300 mg). En el grupo de 300 mg, el promedio y la mediana declina desde el nivel basal al punto final del estudio en el puntaje de la escala ALSFRS-R ser redujeron en 39% y 50% respectivamente, en comparación con el grupo de placebo.

El análisis primario de los datos de la escala ALSFRS-R especificado en el SAP fue un análisis lineal de efectos mixtos de los efectos de tratamiento sobre la pendiente de los puntajes de la escala ALSFRS-R durante el estudio. La pendiente observada para el grupo de placebo fue de -1.278, en tanto que la pendiente observada para el grupo de 300 mg fue de -0.878, una mejoría de 31% con relación al grupo de placebo. El análisis primario de los efectos del tratamiento sobre la pendiente de los puntajes de la escala ALSFRS-R entre los grupos de tratamiento fue de $p= 0.1087$.

Un análisis exploratorio de la tendencia positiva aparente en la respuesta a la dosis se llevo a cabo por regresión del cambio desde el nivel basal en los puntajes totales de la escala ALSFRS-R en el punto final del estudio sobre la dosis. Este análisis no fue significativo ($p=0.0655$). Cuando las covariables seleccionadas (género, duración de los síntomas de la ALS en el nivel basal, uso concomitante de

riluzol, y puntaje de la escala ALSFRS-R en el nivel basal), se agregaron al modelo de regresión, el ANCOVA fue significativo ($p=0.0475$). Para ambos análisis, el cambio promedio más bajo en el grupo de 50 mg en ALSFRS-R en el punto final que en el placebo, contribuyó a la significancia de estas pruebas.

El ANCOVA del cambio desde el nivel basal en los puntajes totales de la escala ALSFRS-R sobre la dosis se llevó a cabo para ajustar las covariables seleccionadas en el nivel basal (género, duración de los síntomas de la ALS en el nivel basal, uso concomitante de riluzol, y puntaje de la escala ALSFRS-R en el nivel basal). El cambio desde el nivel basal en los puntajes totales de la escala ALSFRS-R en el punto final del estudio (LOCF) se mejoró en el grupo de 300 mg en comparación con el grupo de placebo ($p=0.0412$).

No hubo efecto del riluzol sobre el cambio desde el nivel basal al punto final del estudio en los puntajes de la escala ALSFRS-R entre todos los grupos de tratamiento. En el grupo de placebo, 16 sujetos recibieron riluzol y 11 sujetos no. Para este grupo, el cambio promedio desde el nivel basal al punto final del estudio en los puntajes de la escala ALSFRS-R fueron -3.6 (placebo con riluzol) y -3.5 (placebo sin riluzol), respectivamente.

El puntaje promedio en esta escala de Calidad de Vida (QOL) de 10 puntos de McGill en el nivel basal fue de 7.0 (placebo), 6.8 (50 mg), 7.3 (150 mg), y 8.1 (300 mg). La mediana de los puntajes en el nivel basal fue de 7.0 (placebo y 50 mg), y 8.0 (150 mg y 300 mg). El cambio promedio desde el nivel basal en los puntajes de QOL en el punto final fueron 0.0 (placebo), -0.6 (50 mg), -0.6 (150 mg) y -0.9 (300 mg). El cambio promedio desde el nivel basal en cada punto de tiempo en el grupo de placebo estuvo influenciado por un caso atípico quien reportó un puntaje de 0 en el nivel basal (debido a la incomodidad asociada con el procedimiento de punción lumbar) y reportó posteriormente un puntaje de 10 para todas las visitas durante el tratamiento.

Los análisis farmacocinéticos se basaron en datos de 20 sujetos en los grupos de 25 mg Q12H ($n=8$), 75 mg Q12H ($n=8$), y 150 mg Q12H ($n=4$). Las farmacocinéticas fueron lineales entre estos rangos y dosis. El estado permanente

se logró antes del Día 10 del estudio, el primer día del estudio de la PK, de acuerdo con la vida media de eliminación observada de 6.63 horas a 8.73 horas. CL/F y V_z/F fueron similares entre los grupos de dosificación. Igualmente, T_{max} fue similar entre los grupos de tratamiento a 1.77, 1.82, y 1.70 horas para los grupos de 25, 75, y 150 mg, cada doce horas respectivamente. C_{max} y AUC aumentaron proporcionalmente con la dosis. Los estimados del parámetro para la depuración total del plasma no corregidos por la biodisponibilidad (CL/F), volumen de distribución no corregido por la biodisponibilidad (V_z/F), y vida media ($t_{1/2}$) son comparables entre las 2 poblaciones.

La escala ALSFRS-R se dividió en 4 secciones iguales o subdominios, que representan los efectos de la enfermedad sobre la función motriz fina, la función motriz gruesa, la función bulbar, y la función respiratoria. Estos subdominios declinan a diferentes velocidades, en el orden listado (velocidad más alta a la más baja). Entre los sujetos que recibieron el placebo en la Parte 1, el puntaje del subdominio de la función motriz fina declinó a una velocidad más alta que los subdominios de la función motriz gruesa, la función bulbar, o la función respiratorio (promedio $\pm$ SEM/% del puntaje total; $-1.4 \pm 0.3/38\%$, $-0.9 \pm 0.36/24\%$, $-0.8 \pm 0.25/22\%$, $-0.6 \pm 0.22/16\%$ respectivamente). La mayor diferencia en el punto final del estudio entre los sujetos que recibieron el placebo y aquellos que recibieron 300 mg/día de dexpramipexol, fue en el promedio del dominio de la motricidad fina (-1.4 ± 0.30 vs. -0.6 ± 0.24 , $p=0.043$; FIG. 1).

Una caída de 6 puntos o mayor en el puntaje total de la escala ALSFRS-R desde el nivel basal ha sido usada para identificar a los sujetos que no han respondido al tratamiento con el fármaco. En esta prueba, cuando una caída de 6 puntos o mayor en el puntaje total de la escala ALSFRS-R desde el nivel basal a 12 semanas en la Parte 1 se usó para definir el fracaso del tratamiento en un análisis post hoc, se observó un efecto dependiente de la dosis significativo. El número de fracasos totalizó 9 sujetos (33%) en el grupo de placebo, 8 sujetos (35%) en el grupo de 50 mg/día, 4 sujetos (15%) en el grupo de 150 mg/día, y 2 sujetos (8%) en el grupo de 300 mg/día (análisis de regresión logística, $p=0.014$; FIG. 2). En la FIG.

2, la línea de fracasos se define como nada en o debajo de la línea punteada, y las líneas rojas son la mediana de la declinación en la semana indicada.

En el nivel basal en la Parte 1, los valores de la capacidad vital de pie (VC) fueron similares en los cuatro grupos de tratamiento (Tabla 2A, 2B). Con base en el modelo lineal de efectos mixtos, la pendiente de la VC de pie no difiere significativamente entre los grupos de tratamiento ($p=0.5438$). Sin embargo, el número de fracasos del tratamiento definido como una reducción en la VC de 20% o más desde el nivel basal a la Semana 12, totalizó 8 sujetos (30%) en el grupo de placebo (30 sujetos (13%) en el grupo de 50 mg, 3 sujetos (12%) en el grupo de 150 mg, y 1 sujeto (4%) en el grupo de 300 mg (análisis de regresión logística; $o=0.028$; FIG. 3). En la FIG. 3, las líneas rojas representan la mediana de la declinación en la VC durante las 12 semanas de la Parte 1, y la línea punteada es el cambio de 20% desde el nivel basal que se define como el nivel de fracaso del tratamiento.

Tabla 2A: Estimados de la Pendiente no Ajustados

	50 mg	300 mg	% de reducción	Valor p
Fina	-0.311	-0.211	32.15%	0.1539
Gruesa	-0.305	-0.320	-4.92%	0.8187
Bulbar	-0.364	-0.310	14.84%	0.5487
Resp	-0.270	-0.186	31.11%	0.3491

Tabla 2B. Estimados de Pendiente de Imputación Cero

	50 mg	300 mg	% de reducción	Valor p
Fina	-0.440	-0.238	45.91%	0.0189
Gruesa	-0.390	-0.338	13.33%	0.4830
Bulbar	-0.578	-0.376	34.95%	0.1289
Resp	-0.575	-0.255	55.65%	0.363

Otros análisis de los resultados del subdominio de la escala ALSFRS-R indican que las conductas particulares asociadas con cada subdominio pueden ser mejoradas como resultado de la administración del dexpramipexol. Como se ilustra en la FIG. 4, las conductas asociadas con las habilidades motoras finas mostraron

mejoraría dependiente de la dosis sobre el nivel basal en los pacientes que fueron tratados con dexpramipexol, y en particular, 300 mg/día de dexpramipexol. Como se indica en la FIG. 4A, los pacientes que recibieron dosis diarias de 30 mg de dexpramipexol, casi no exhibieron reducción en el puntaje de escritura a mano en tanto que los pacientes que recibieron el placebo o dosis menores de dexpramipexol mostraron una reducción en la capacidad de escritura. De forma similar, los pacientes que recibieron 300 mg día de dexpramipexol exhibieron menor reducción en los puntajes de habilidad para cortar la comida y vestirse y la higiene que los pacientes que recibieron el placebo o dosis menores de dexpramipexol (FIG. 4B y 4C). Como se muestra en la FIG. 5, las conductas asociadas con la función bulbar también exhiben una declinación menos dramática en el puntaje de la escala ALSFRS-R sobre el nivel basal cuando los pacientes recibieron dexpramipexol y, en particular, 300 mg/día, de dexpramipexol. De las conductas cuantificadas, los puntajes de la deglución parecen ser mantenidos menor que las otras conductas (FIG. 5A). Los puntajes asociados con las conductas de motricidad gruesa y la respiración también siguen tendencias similares en la FIG. 6 y 7. Como se indica en las gráficas de la FIG. 8, la mejoría en las conductas individuales asociadas con lo subdominios, se mejoraron en general sobre el placebo en la Parte 1, y una tendencia similar es evidente con base en los datos obtenidos durante la Parte 2. Por lo tanto, una declinación más lenta en el puntaje de ALSFRS-R se exhibió en los pacientes después del fracaso del placebo y la nueva asignación al azar.

El dexpramipexol fue seguro y bien tolerado en los pacientes con ALS durante las 12 semanas del tratamiento a dosis diarias totales de 50 mg, 150 mg, y 300 mg, en comparación con el placebo. No hubo muertes o SAEs relacionadas con el tratamiento durante la Parte 1 del estudio. Los 4 sujetos en el estudio completaron las 12 semanas de tratamiento: 2 sujetos retiraron su consentimiento y 2 sujetos se descontinuaron debido a Aes. Los Aes más frecuentes reportados entre los grupos de tratamiento activos fueron depresión, debilidad muscular, síndrome post punción lumbar, dolor de cabeza, y náuseas. No hubo diferencias por grupo de tratamiento en la incidencia de AEs en la incidencia de los signos vitales, ECG o

anormalidades de laboratorio que cumplieran los criterios pre especificados para la significancia clínica potencial. El análisis primario especificado del efecto del tratamiento sobre la pendiente de los puntajes totales de la escala ALSFRS-R no fue estadísticamente significativo ($p=0.1087$); sin embargo, la pendiente estimada para el grupo de 300 mg se mejoró en 31% con relación a la pendiente estimada para el grupo de placebo. Además también se observaron diferencias significativas tanto en los cambios promedio y mediana desde el nivel basal al punto final en los puntajes totales de la escala ALSFRS-R entre los grupos de placebo y de 300 mg (39% y 50% respectivamente). Un análisis exploratorio con ajuste de las covariables dio una mejoría significativa en el cambio de al escape ALSFRS-R en la Semana 12 para el grupo de 300 mg en comparación con el grupo de placebo ($p= 0.0412$). De acuerdo con una investigación reciente de los médicos especialistas en ALS, una reducción de la declinación en ALSFRS-R de 25% se considera como clínicamente significativa, en tanto que una reducción de 50% se considera clínicamente muy significativa. Las mejorías en la declinación funcional observadas para el grupo de 300 mg en comparación con el placebo, por lo tanto, estuvieron en o caso a niveles que se consideran por los médicos especialistas en ALS como efectos de tratamiento clínicamente muy significativos. Tal resultado fue inesperado en un pequeño estudio de solo 12 semanas de duración, ya que el diseño típico del estudio para detectar un efecto sobre el estado clínico en ALS ha utilizado números más grandes de sujetos (~ 200 por grupo) tratados por 12 meses de duración. No hubo diferencias significativas en el cambio desde el nivel basal al punto final en la C o los puntajes de QOL de McGill entre los grupos de tratamiento. Los análisis farmacocinéticas demostraron una farmacocinética lineal a través del rango de dosis evaluadas y los estimados de la PK de la depuración, volumen de distribución, y $t_{1/2}$ fueron comparables en los pacientes de ALS en comparación con los estimados basados en los datos de voluntarios adultos completamente saludables. Los resultados de este estudio demuestran que el dextramipexol es seguro y bien tolerado en los sujetos con ALS durante las 12 semanas del tratamiento a dosis de hasta 300 mg por día, y sugiere además que el dextramipexol puede tener el

potencial de detener la declinación funcional en el ALS cuando se mide por el ALSFRS-R.

Los cambios relacionados con la dosis en los síntomas de ALS fueron rastreados en todo el estudio usando la Escala de Puntaje Funcional de ALS, Revisada (ALSFRS-R). La ALSFRS-R, con puntajes de 0-48 se usa para evaluar el estado funcional global de los pacientes de ALS en pruebas clínicas así con en la práctica clínica. La FIG. 9 muestra un diagrama de cajas de los resultados del puntaje total de la escala ALSFRS-R de los sujetos, tomadas a intervalo de 4 semanas para cada grupo de tratamiento. La FIG. 10 muestra el cambio desde el nivel basal para cada sujeto en cada grupo de tratamiento como se indica sobre el eje x con líneas que indican la mediana del puntaje para el grupo y con el nivel basal como se indica por 0. Estos datos muestran que el cambio promedio/mediana desde el nivel basal al punto final del estudio de 12 semanas fueron 3/6/-4.0 para el placebo, -5.0/-3.0 para el grupo de tratamiento de 50 mg, -3.3/-2.5 para el grupo de tratamiento de 150 mg, y -2.2/-2.0 para el grupo de tratamiento de 300 mg. Por lo tanto, con relación al grupo de placebo, el grupo de tratamiento de 300 mg mostró una mejoría de 39% en el cambio de ALSFRS-R promedio desde el nivel basal al punto final, como se ilustra gráficamente en la FIG. 11. Esta mejoría relacionada con la dosis en la ALSFRS-R durante el estudio de 12 semanas sugiere que las dosis diarias mayores a 300 mg de dexpramipexol pueden detener la velocidad de progresión de los síntomas de ALS incluyendo, por ejemplo, la pérdida de las funciones motrices.

EJEMPLO 2

Como se muestra en la Tabla 23, el número de pacientes por grupo de tratamiento en la Parte 1 quiénes experimentaron una pérdida de peso que excede el 7% en comparación con los niveles basales, un criterio pre especificado en el estudio como un evento adverso. De los seis sujetos del estudio que cumplieron este criterio cinco recibieron ya sea el placebo o 50 mg/día de dexpramipexol. La dosis más baja evaluada, en tanto que solo un paciente en los grupos de dosis más altas cumplió con el criterio de pérdida excesiva de peso.

Tabla 3: Pérdida de Peso en los Pacientes de ALS Tratados con dexpramipexol

	Placebo	Dexpramipexol 50 mg	Dexpramipexol 150 mg	Dexpramipexol 300 mg
Peso	3/26	2/22 (0.1%)	0/24 (0.0%)	1/25 (4.0%)
Corporal	(11.5%)			

EJEMPLO 3

Los sujetos que completaron la Parte 1 (como se establece en el EJEMPLO 1) fueron elegibles para continuar con la Parte 2 del estudio. La Parte 2 fue un estudio de extensión, de grupos paralelos, de 2 grupos, doble ciego, asignado al azar que evalúa la seguridad, la tolerabilidad, y los efectos clínicos a largo plazo de la administración oral de 2 niveles de dosificación de dexpramipexol (50 mg y 300 mg). Después de la conclusión de la Parte 1, se llevó a cabo un periodo de lavado del placebo. Los sujetos fueron asignados al azar otra vez a 1 o 2 niveles de dosificación diarios de dexpramipexol (50 mg o 300 mg) y se trataron en la Parte 2 hasta por 72 semanas. Con base en la evidencia preliminar de un efecto del tratamiento a 300 mg/día de la Parte 1, a los sujetos activos en el momento del cierre de la prueba se les ofreció la oportunidad de seguir recibiendo dexpramipexol a dosis alta, de etiqueta abierta (300 mg/día) en un protocolo de extensión de seguridad. Un esquema del estudio para la Parte 1 y la Parte 2 del estudio se presenta en la FIG. 12.

Se esperaba que la transición a la Parte 2 ocurriera a la conclusión de la Parte 1, la visita de la Semana 12; por lo tanto, las evaluaciones de la Semana 12 de la Parte 1 no necesitaban ser repetidas al inicio de la Parte 2 y estas evaluaciones sirvieron como el nivel basal para el periodo de lavado del placebo. Al inicio de la Parte 2, todos los sujetos participaron en un periodo de lavado de 4 semanas, simple ciego (sujeto cegado), durante el cual, todos los sujetos recibieron placebo y se observaron por el síndrome de abstinencia. Durante el lavado se

instruyó a los sujetos para continuar tomando su medicación del estudio aproximadamente cada 12 horas y dejar la dosificación la mañana de la visita pre dosis de la Semana 4 en la Parte 2. Antes de la visita de la Semana 4, los sujetos fueron contactados y se les recordó dejar su dosis en la mañana de la Visita de la Semana 4 (Nivel Basal).

Enseguida de la terminación del periodo de lavado de placebo de 4 semanas, los sujetos fueron asignados al azar otra vez en un modo 1:1 a 1 de 2 grupos de tratamiento: dosis baja (25 mg dos veces al día) o dosis alta (150 mg dos veces al día) en una manera doble ciego. Antes de la administración del fármaco del estudio, se llevaron a cabo evaluaciones clínicas en el siguiente orden: SIS de McGill, información de eventos adversos, ALSFRS-R, y VC de pie; el examen físico, que incluye el peso corporal, se llevó a cabo y se midieron los signos vitales; el ECG de 12 derivaciones se llevó a cabo, se recolectaron muestras de sangre y orina para evaluaciones de seguridad en el laboratorio; se llevó a cabo un tamizado con litio en todos los sujetos y se llevaron a cabo pruebas de embarazo de suero para las mujeres con probabilidad de quedar embarazadas; y se recolectó la información sobre las medicaciones concomitantes. Después que se completaron todos los procedimientos predosis, de nivel basal, los sujetos tomaron 1 dosis (2 tabletas) del fármaco activo del estudio. Enseguida de la primera dosis del fármaco del estudio, se recolectó la información sobre eventos adversos. Aproximadamente 2 horas (± 20 minutos) después de la administración del fármaco del estudio, se midieron los signos vitales y se llevó a cabo el ECG de 12 derivaciones. A los sujetos se les surtió el fármaco del estudio de forma ambulatoria, con instrucciones de tomar la segunda dosis aproximadamente 12 horas después de la primera dosis en el día de la visita de la Semana 4. Se instruyó a los sujetos para tomar una dosis del fármaco del estudio aproximadamente a la misma hora cada mañana y otra vez 12 horas después en la noche a través del resto del estudio. Los sujetos permanecieron cegados al tratamiento del estudio en todo el estudio completo.

Después de la visita del Nivel Basal de la Parte 2, se programaron visitas clínicas en la Semana 6, la Semana 8, la Semana 12, la Semana 20, la Semana 28,

la Semana 40, la Semana 52, la Semana 64, y la Semana 76; las visitas ocurrieron de un periodo de 3 a 5 días de la fecha indicada de la visitas. En todas las visitas clínicas, se recolectó la información sobre los eventos adversos y la medicación concomitante, se midieron los signos vitales, se llevó a cabo un ECG de 12 derivaciones, y se recolectaron muestras de sangre y orina para evaluaciones de seguridad de laboratorio. Además, en todas las visitas clínicas después de la Semana 6, se llevaron a cabo evaluaciones clínicas (SIS de McGill, ALSFRS-R, VC de pie), exámenes físicos, incluyendo pero corporal, pruebas de embarazo en suero para las mujeres con probabilidad de quedar embarazadas, y tamizado con litio; se surtió a los pacientes con el fármaco de estudio adicional (excepto la Semana 76); y se calculó la aceptación del fármaco). En las semanas 16, 14, 34, 46, 58, y 70, los sujetos fueron contactados por teléfono. Durante los contactos telefónicos, se completaron el SIS de MacGill y la ALSFRS-R, y se recolectó la información sobre los eventos adversos; además, en las Semanas 34, 46, 58, y 70, fueron recolectadas y analizadas por un laboratorio local pruebas de embarazo en suero para las mujeres con probabilidad de quedar embarazadas, con los resultados enviados al sitio clínico. En la semana 28 (o casi a la terminación), se recolectaron muestras de plasma para el análisis de biomarcadores de proteína.

Durante la Parte 2 del estudio, los sujetos asignados al azar recibieron 2 tabletas oralmente dos veces al día (25 mg o 150 mg de dexpramipexol) hasta por 76 semanas. El dexpramipexol se administró como una tableta redonda no marcada, sólida, blanca, con bordes cóncavos en la parte superior y la parte inferior. Las tabletas de placebo usadas durante el periodo de lavado de placebo fueron usualmente indistinguibles de las tabletas activas. La fuerza de la dosis para las tabletas del fármaco activo en la Parte 2, fueron de 25 mg y 150 mg. Los niveles de dosificación se expresaron en términos de la sal de diclorhidrato (es decir, se hizo un ajuste de aproximadamente 6% para tomar en cuenta el peso del monohidrato en la forma de sal final). La formulación de las tabletas sólidas contenía los siguientes ingredientes inactivos (listados en el orden de volumen porcentual); celulosa microcristalina, manitol, crospovidona, y estearato de

magnesio (fuente vegetal).

En la Parte 2 el fármaco del estudio se surtió en el nivel basal el cual fue la misma visita que en la semana 12 de la Parte 1 (el comienzo del periodo de lavado de placebo), en la semana 4 (final del lavado de placebo), la Semana 8, la Semana 12, la Semana 20, la Semana 28, la Semana 40, la Semana 52, y la Semana 64.

Cualquier medicación o suplemento usado por el sujeto distintos al fármaco del estudio especificado en el protocolo se consideró como una medicación concomitante ya sea que esta fuera una medicación de prescripción o un producto de venta sin receta. El uso de medicaciones concomitantes durante este estudio, se registró en toda la Parte 2 del estudio. Todas las medicaciones concomitantes se registraron en el documento fuente del sujeto y en los CRFs. No se permitió la coadministración de otras medicaciones agonistas de dopamina durante la prueba.

Los sujetos que tomaron Rilutek® (riluzol) en la entrada al estudio debían hacerlo en la dosis estable por 2 meses antes del día 1 de la Parte 1, y continuar tomando la misma dosis en todo el estudio (a menos que se determinara que el riluzol debía ser discontinuado por razones medicas, en cuyo caso, este no debía ser iniciado). Cualquier ajuste planeado de la dosis de riluzol debía ser discutida por adelantado para determinar la elegibilidad de continuación para este estudio. Los sujetos que discontinuaron previamente el riluzol podría haber sido enrolados en el estudio, pero se requirió un periodo de lavado de 1 mes antes de la asignación al azar.

El uso de vitaminas, minerales y suplementos se monitoreó en todo el estudio. El consumo diario de todas las vitaminas y suplementos usados durante el estudio debía ser estabilizado al menos 14 días antes del Día 1 de la Parte 1. Los suplementos listados a continuación fueron sometidos a límites de dosis específicos y las dosis permanecieron estables por al menos 14 días antes del día 1 de la Parte 1, y en todo el estudio; CoQ10 $\leq$ 600 mg/día, Creatina $\leq$ 5 g/día, Vitamina E $\leq$ 1000 UI/día, y vitamina C $\leq$ 1000 mg/día. Los límites de la dosis diaria anteriores incluyeron las dosis obtenidas a través del uso de multivitamínicos y suplementos.

En todo el estudio, los sujetos fueron monitoreados cercanamente para la

observación de eventos de seguridad o tolerabilidad inesperados o clínicamente significativos. Las evaluaciones de seguridad incluyeron exámenes físicos, exámenes neurológicos, signos vitales, ECG de 12 derivaciones, evaluaciones de laboratorio, tamizado con litio, y monitoreo de eventos adversos. Los signos vitales, incluyendo la presión sanguínea sistólica y diastólica, el ritmo respiratorio, el ritmo cardíaco, y la temperatura se midieron después que el sujeto hubo reposado por 5 minutos. Se usaron las siguientes pautas generales para calificar la intensidad de un AE:

Leve: El evento fue de poca preocupación para el sujeto y/o sin significancia clínica. No se esperaba que el evento tuviera ningún efecto sobre la salud o el bienestar del sujeto.

Moderado: El sujeto tuvo suficiente incomodidad para provocar interferencia con o cambiar sus actividades habituales. El evento fue de alguna preocupación para la salud o el bienestar del sujeto. El evento puede haber requerido intervención médica.

Severo: El sujeto fue incapacitado de incapaz de trabajar o participar en muchas o todas las actividades habituales. El evento fue de preocupación definitiva para el sujeto o supuso un riesgo sustancial para la salud o el bienestar del sujeto. El evento probablemente requirió intervención médica o seguimiento cercano.

Las entrevistas para la determinación de los AEs debían ser llevadas a cabo frecuentemente en todo el curso del estudio. Como mínimo, tales entrevistas debían ser ocurrir en cada visita del sujeto, incluyendo contactos telefónicos. Las entrevistas para la determinación de los AEs debían ser llevadas a cabo en la fase inicial de una interacción con el sujeto dado. Esto fue especialmente importante cuando la escala de puntaje funcional (ALSFRS-R) había sido administrada durante la misan visita. Durante tales visitas, la entrevista de AE debía ser llevada a cabo antes de la administración de la ALSFRS-R.

Los puntajes de ALSFRS-R, VC y QOL-SIS de McGill se resumen por grupo de tratamiento con la velocidad de cambio estimada derivada del modelo lineal de efectos mixtos. La declinación lineal de la ALSFRS-R a través del tiempo ha sido

mostrada previamente. Si la suposición de linealidad no se mantuvo (término cuadrático con un valor $p < 0.05$), debía usarse un modelo de efectos mixtos de mediciones repetidas. Se usó un análisis de modelo mixto para ajustar un modelo que incluyera el tiempo, el grupo de tratamiento, y la interacción entre el tiempo y el grupo de tratamiento simultáneamente. El coeficiente de tiempo (la pendiente, o la velocidad de cambio) estimado para cada grupo de tratamiento se usó para evaluar las diferencias entre los grupos de tratamiento. Se reportó el coeficiente de tiempo estimado junto con el error estándar.

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad adicional, basado en un puntaje de clasificación derivado de una categorización conjunta de la mortalidad (tiempo a la mortalidad) y la declinación funcional para los sujetos supervivientes (cambio desde el nivel basal en la ALSFRS-R) usando la metodología propuesta por Finkelstein y Schoenfeld. Un puntaje del sujeto (clasificación) se calculó comparando cada sujeto con todos los otros sujetos en la prueba, estableciendo un puntaje de +1 si el resultado fue mejor que el sujeto que estaba siendo comparado, -1 si fue peor y 0 en caso de empate. La clasificación del sujeto (puntaje) se calculó entonces sumando esta comparación a todos los otros sujetos en el estudio. Para esta comparación, a un sujeto que murió primero que el sujeto comparador se le dio un puntaje de comparación de -1; si 2 sujetos completaron el estudio, su puntaje de comparación se basó en una comparación de sus valores de cambio de ALSFRS-R al final del estudio; si un sujeto se discontinuó primero, su comparación con relación a cada sujeto se basó en la comparación de su cambio de ALSFRS-R en el último punto de tiempo en el cual ambos tuvieron un valor de ALSFRS-R. Esto resultó en que los sujetos que murieron dieron los peores puntajes (clasificaciones) y que fueran clasificados de acuerdo con el tiempo de la muerte; los sujetos que sobrevivieron fueron clasificados por arriba de las muertes y en general fueron clasificados de acuerdo con su valor de cambio de ALSFRS-R de punto final, con precauciones especiales para clasificar las discontinuaciones anteriores como se describe arriba.

Para el periodo de tratamiento activo, doble ciego de la Parte 2, los

estimados de Kaplan Meier de la mediana del tiempo a la muerte o la traqueotomía e intervalos de confianza de 95%, y el 25° y el 75° cuartiles de intervalos de 95% de confianza se presentaron para cada grupo de tratamiento. La comparación entre 2 grupos de tratamiento se llevó a cabo usando una prueba de clasificación logarítmica. Una figura de la curva estimada de Kaplan-Meier para cada grupo de tratamiento también se presentó. Se tabularon el número y el porcentaje de los sujetos que fueron hospitalizados para la traqueotomía o que murieron o que fueron censurados. Si había ocurrido un número insuficiente de eventos, solo debía presentarse la tabulación del número de sujetos que fueron hospitalizados para la traqueotomía, que murieron o que fueron censurados. Para el periodo de tratamiento activo, doble ciego de la Parte 2, los estimados de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo para NIV para <22 horas/día para >10 días consecutivos o la traqueotomía o la muerte y un intervalo de confianza de 95%, el 25° y el 75° cuartiles de intervalo de 95% de confianza se presentaron para cada grupo de tratamiento. El tiempo hasta el AV o la traqueotomía o la muerte se analizó de forma similar al tiempo hasta la muerte o la traqueotomía. Solo los sujetos en la Población ITT a quienes no se les había colocado una sonda de alimentación en el nivel basal se incluyeron para este análisis. Para el periodo de tratamiento activo, doble ciego de la Parte 2, el tiempo hasta la colocación del tubo de la sonda de alimentación debió ser analizado de forma similar al tiempo hasta la muerte o la traqueotomía. Si ocurrió un número insuficiente de eventos, solo se debió presentar la tabulación de los sujetos a quienes se les hubo colocado la sonda de alimentación o que fueron censurados.

La duración de la dosificación en días, y la dosis diaria promedio en mg se resumieron por grupo de tratamiento usando estadística descriptiva para periodo de estudio de la Parte 2. El cumplimiento porcentual para el periodo de tratamiento activo, doble ciego de la Parte 2, se resumió por grupo de tratamiento usando estadística descriptiva, y el número y el porcentaje de sujetos con cumplimiento <80%, 80-100%, y >100%.

La SAP especifica que el análisis de los datos de evaluación del estado

clínico sería llevado a cabo sobre la población ITT donde la población ITT consiste de los datos de todos los sujetos en la población de seguridad de quienes se obtuvo al menos 1 evaluación del estado clínico después del nivel basal (McGill SIS, ALSFRS-R, o VC). En el SAP, el análisis de tiempo hasta la muerte o la traqueotomía se listó bajo los datos de evaluación del estado clínico, lo cual implica que este análisis sea llevado a cabo sobre la población ITT. Sin embargo, 1 sujeto en el grupo de 50 mg murió después de 28 días de seguimiento, sin una evaluación para SIS de McGill, ALSFRS-R, o VC. Ya que era inapropiado excluir del análisis de supervivencia a cualquiera de los sujetos tratados al azar, quienes murieron durante el periodo de seguimiento; el análisis de la supervivencia, el tiempo hasta la muerte o hasta la traqueotomía, y el análisis de clasificación conjunta que combina el tiempo hasta la muerte y el cambio desde el nivel basal en la ALSFRS-R se llevaron a cabo sobre la muestra de seguridad, 48 sujetos en el grupo de 50 mg y 44 sujetos en el grupo de 300 mg.

Un total de 97 sujetos quienes completaron la Parte 1 del estudio entraron en el periodo de lavado de placebo de la Parte 2. El enrolamiento por el sitio en los 20 sitios participantes varió desde un mínimo de 1 sujeto a un máximo de 9 sujetos. Cinco (5) sujetos se retiraron primero del periodo de lavado de placebo: 1 sujeto retiró su consentimiento, 1 sujeto se perdió el seguimiento, y 3 sujetos murieron debido a la ALS. Noventa y dos (92) sujetos completaron el periodo de lavado de placebo y entraron al periodo de tratamiento doble ciego.

Un total de 92 sujetos asignados al azar tomaron al menos 1 dosis del fármaco de estudio durante el periodo de tratamiento doble ciego. Cuarenta y ocho (48) sujetos fueron asignados al azar al grupo de 50 mg de dextramipexol y 44 sujetos se asignaron al azar al grupo de 300 mg de dextramipexol. Setenta y un (71) sujetos completaron el estudio hasta la Semana 28. Veintiún (21) sujetos, 14 sujetos en el grupo de 50 mg y 7 sujetos en el grupo de 300 mg, se retiraron del estudio antes de la Semana 28. Las razones más comunes para el retiro temprano fueron muerte relacionada con la ALS (8 sujetos) y retiro del consentimiento (7 sujetos).

Se debe notar que solo los sujetos que murieron en el tratamiento se incluyen como una "muerte" en la tabla de disposición. Durante las primeras 24 semanas del periodo de tratamiento activo aleatorizado, el número total de muertes fue de 7 en el grupo de 50 mg versus 2 en el grupo de 300 mg. Tres sujetos adicionales murieron después de terminar la visita de la Semana 28. 6 sujetos adicionales murieron después de retirarse del estudio, la mayoría de quienes retiraron su consentimiento debido a su incapacidad para viajar al centro del estudio para las visitas.

Durante el periodo de tratamiento doble ciego, los 92 sujetos asignados al azar tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio activo y se incluyeron en la población de Seguridad. Noventa de los 92 sujetos asignados al azar tuvieron al menos una evaluación del estado clínico del nivel basal y se incluyeron en la población ITT. Dos sujetos en el grupo de 50 mg se perdieron todas las evaluaciones clínicas del nivel basal y se excluyeron de la población ITT.

Las medicaciones usadas en el nivel basal del periodo de lavado de placebo (Parte 1, Semana 12) fueron consistentes con la edad y el diagnóstico de ALS de la población bajo estudio. En el nivel basal, 96 (99%) de los sujetos estaban recibiendo una o más medicaciones. Las clases de fármacos WHO usadas por $\geq 20.0\%$ de los sujetos incluyeron en total Vitaminas (64%), Otros Fármacos del Sistema Nervioso (58%), Sicoanalépticos (49%), Productos Antiinflamatorios y antirreumáticos (31%), Otros Productos del Tracto Alimenticio y del Metabolismo (31%), Agentes Antitrombóticos (27%), Analgésicos (26%), Agentes de Modificación de Lípidos (24%), y Sicolépticos (24%). Cincuenta y seis sujetos (58%) estaban tomando riluzol concomitante en el nivel basal. Otras medicaciones concomitantes comunes durante el periodo de lavado de placebo fueron tocoferol (31%), ubidecarenona (29%), y ácido ascórbico (27%).

En el nivel basal del periodo de tratamiento doble ciego (Parte 2, Semana 4), 91 (99%) sujetos estaban recibiendo una o más medicaciones. Las clases de fármacos WHO usadas por $\geq 20.0\%$ de los sujetos en total incluyeron Otros Fármacos del Sistema Nervioso (59%), Vitaminas (59%), Sicoanalépticos (41%),

Productos Antiinflamatorios y Antirreumáticos (30%), Otros Productos del Tracto Alimenticio y del Metabolismo (28%), Agentes Antitrombóticos (27%), Analgésicos (25%), Sicolépticos (25%), Agentes de Modificación de Lípidos (23%), Relajantes Musculares (23%), Agentes que Actúan sobre el Sistema Renina-Angiotensina (21%) y Urológicos (205) cincuenta y cuatro sujetos (59%) estaban tomando riluzol concomitante en el nivel basal; el uso de riluxol concomitante fue de 52% en el grupo de 50 mg y 665 en el grupo de 300 mg.

Los sujetos fueron muy cumplidos con el fármaco del estudio durante el periodo de tratamiento doble ciego. La mediana del cumplimiento hasta la Semana 28 fue de 99% en el grupo de 50 mg y de 98.2% en el grupo de 00 mg (TABLA 15). Veintidós sujetos (11 en cada grupo) tuvieron un cumplimiento >100%. El cumplimiento hasta el final del estudio fue similar hasta la Semana 28.

Cada punto de la ALSFRS-R se calificó en una escala de 4 a 0, con un 4 que indica la función normal y cada número menor que indica el empeoramiento progresivo de la función. Para el cambio desde el nivel basal por lo tanto, una calificación de cero indicaría ninguna pérdida de la función y las calificaciones cada vez más negativas indicarían mayores pérdidas de la función.

En el nivel basal del periodo de lavado de placebo (Semana 12 de la Parte 1), los puntajes totales de la ALSFRS-R fueron similares en los cuatro grupos de tratamiento de la Parte 1, con puntajes promedio de 35.0, 32.4, 35.8, y 26.2 para los grupos de placebo, 50, mg, 150 mg, y 300 mg respectivamente, y la mediana de los puntajes varía desde 34 a 37. Durante las 4 semanas del periodo de lavado de placebo, el cambio promedio desde el nivel basal en estos grupos fue de -1.5 (placebo) -0.7 (50 mg), -1.0 (150 mg) y -1.5 (300 mg). Para todos los sujetos combinados durante el periodo de lavado de el periodo de lavado de placebo (N=92), el valor promedio del nivel basal fue de 34.9, y los cambios promedio y mediana desde el nivel basal hasta el final del lavado de placebo de 4 semanas fueron -1.2 y -0.5 respectivamente.

En el nivel basal del periodo de lavado de placebo (Semana 12 de la Parte 1), los valores promedio para la VC vertical en los 4 grupos de tratamiento de la

Parte 1 fueron de 78.5%, 82.5%, 82.3%, y 82.1% para los grupos de placebo, de 50 mg, 150 mg, y 300 mg, respectivamente. Los valores de la mediana fueron similares en los grupos de placebo y de 150 mg (rango: 80.9 a 82.7%); la VC vertical mediana en el grupo de 300 mg fue de 91.2%. durante las 4 semanas del periodo de lavado de placebo, el cambio promedio desde el nivel basal en la VC en estos grupos fue de -5.1% (placebo), -2.9% (50 mg), -1.7% (150 mg), y -2.75 (300 mg). Para todos los sujetos combinados durante el periodo de lavado de placebo (N=92), la VC vertical promedio en el nivel basal fue de 81.3%, y los cambios promedio y mediana desde el nivel basal al final del lavado de placebo fueron de .3.1% y -3.55 respectivamente.

Los sujetos se calificaron en su calidad de vida en la escala de 0 (muy mala) a 10 (excelente) usando el SIS de McGill. Las reducciones desde el nivel basal indican el deterioro de la calidad de vida de los sujetos. En el nivel basal del periodo de lavado de placebo (Semana 12 de la Parte 1), los puntajes del SIS de McGill variaron entre los 4 grupos de tratamiento con el puntaje promedio más bajo en el grupo de 50 mg (6.3) y los puntajes promedio más altos en los grupos de placebo y de 300 mg (7.3). Para todos los sujetos combinados durante el periodo de lavado de placebo (N=92), el valor promedio del nivel basal fue 6.9, y los cambios promedio y mediana desde el nivel basal hasta el final del lavado de placebo fueron de -0.3 y 0.0 respectivamente.

Los análisis de supervivencia se llevaron a cabo sobre la población de Seguridad. En lugar de la población ITT, con el fin de incluir todas las muertes de los sujetos. Ninguno de los sujetos requirió traqueotomía hasta la Semana 28 del periodo de tratamiento doble ciego. En el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28.9 (19%) los sujetos en el grupo de 50 mg y 3 (7%) sujetos en el grupo de 300 mg murieron. Por lo tanto 81% del grupo de 50 mg y 93% del grupo de 300 mg no requirieron traqueotomía y no murieron. Con base en la prueba de log-rank, la diferencia entre los dos grupos de tratamiento en el tiempo hasta la muerte se aproximada la significancia estadística ($p=0.0708$). Se debe notar que todas las muertes durante la Parte 2, incluyendo las muertes que ocurrieron después de la discontinuación del estudio, fueron tomadas en cuenta en los estimados de Kaplan-

Meier. La FIG. 13 proporciona una presentación gráfica de los estimados de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la traqueotomía o la muerte hasta la Semana 28.

La prueba de linealidad para el análisis de los puntajes de la ALSFRS-R en la Parte 2 resultaron en un término cuadrático no significativo; por lo tanto, el modelo lineal de efectos mixtos se usó como el análisis primario. En el nivel primario del periodo de tratamiento doble ciego (Semana 4 de la Parte 2), los puntajes totales de la ALSFRS-R fueron similares en los 2 grupos de tratamiento, con una mediana del puntaje de 35 en ambos grupos de tratamiento, y puntajes promedio de 34.0 en el grupo de 50 mg y 33.8 en el grupo de 300 mg. Iniciando en la Semana 8 y continuando hasta la Semana 28, el cambio promedio desde el nivel basal en los puntajes de la ALSFRS-R se atenuó en el grupo de 300 mg en comparación con el grupo de 50 mg; el cambio promedio fue de -6.5 en el grupo de 50 mg y -6.2 en el grupo de 300 mg. La diferencia por grupo de tratamiento en los puntajes de cambio promedio es un estimado sesgado de la diferencia por grupo de tratamiento real debido al mayor número de muertes y abandonos en el grupo de 50 mg, que en el grupo de 300 mg. Un estimado más apropiado de la diferencia por grupo de tratamiento se proporciona por los estimados de la pendiente como se especifica en el SAP. Los estimados de la pendiente de los puntajes de la ALSFRS-R a partir del modelo lineal de efectos mixtos hasta la Semana 28 del estudio fueron: -1.283 para el grupo de 50 mg y -1.021 para el grupo de 300 mg. Esto corresponde a una reducción relativa de 20.4% en la velocidad de declinación en los puntajes de la ALSFRS-R para el grupo de 300 mg con relación al grupo de 50 mg durante las 24 semanas del tratamiento ($p=0.1778$). Una gráfica de los puntajes promedio totales de la ALSFRS-R (SE) estimados a partir del modelo lineal de efectos mixtos para la pendiente, se muestra en la FIG. 14.

Cuando las muertes se distribuyen de forma irregular entre los grupos de tratamiento, aun el modelo de pendientes de efectos mixtos puede no tomar en cuenta de forma adecuada el efecto de las muertes en el estimado del efecto del tratamiento. Por esta razón, el SAP especifica como un análisis de sensibilidad una prueba de clasificación de Gehan Wilcoxon basada en una clasificación conjunta del

tiempo hasta la supervivencia y el cambio desde el nivel basal en el puntaje de ALSFRS-R. El análisis de la frecuencia y el tiempo hasta muerte se describió por medio de los estimados de tiempo de supervivencia de la tabla de vida de Kaplan-Meier, para lo cual, las diferencias en los grupos de tratamiento se analizaron por la prueba de log-rank. Hubo un total de 9 muertes en el grupo de 50 mg y 3 muertes en el grupo de 300 mg durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28 ($p=0.0708$; FIG. 15), las cuales incluyen 2 sujetos en el grupo de 50 mg y 1 sujeto en el grupo de 200 mg quienes murieron después de abandonar la medicación del estudio pero antes de la Parte 2, Semana 28.

Una prueba de clasificación conjunta de los datos de supervivencia y ALSFRS-R se llevó a cabo para comparar los resultados clínicos entre los 2 grupos de tratamiento. Una diferencia estadísticamente significativa en la prueba de clasificación conjunta (prueba de Gehan Wilcoxon generalizada) se observó para el grupo de 50 mg versus el grupo de 300 mg hasta la Semana 28 ($p= 0.046$). Cuando se corrió un análisis de covarianza (ANCOVA) sobre las clasificaciones, para ajustar las variables del nivel basal, la significancia estadística de esta diferencia aumentó ($p= 0.0115$). Las covariables en el ANCOVA incluyeron el puntaje de ALSFRS-R en el nivel basal, el tiempo desde el inicio de los síntomas, es sitio de inicio de la enfermedad, y el uso concomitante de riluzol. Las primeras 3 covariables se eligieron con base en una regresión por etapas para seleccionar las variables asociadas con las clasificaciones y el uso concomitante de riluzol se incluyó debido a su efecto potencial de confusión. La FIG. 16 muestra gráficas de la clasificación promedio de los puntajes conjuntos para el tiempo hasta la muerte combinado y los cambios desde el nivel basal en los puntajes de la ALSFRS-R.

Imputar un puntaje de ALSFRS-R de cero para la primera visita programada después del tiempo de la muerte es un método alternativo para ajustar el modelo lineal de pendientes de efectos mixtos para el impacto de los resultados de muerte. Este método no se especificó en el SAP pero ha sido usado por otros estudios de ALS. Debido al gran desequilibrio en las muertes durante el periodo de tratamiento doble ciego aleatorizado (a favor del grupo de 300 mg), el impacto resultante sobre

las pendientes de los 2 grupos fue de -2.05 en el grupo de 50 mg versus -1.19 en el grupo de 300 mg, una reducción en la declinación de 42% ($p= 0.018$; FIG. 17).

Otro análisis de sensibilidad pre-especificado en el SAP fue el modelo de efecto mixto de mediciones repetidas con una comparación de los 2 grupos de tratamiento en la Semana 28. Con base en los estimados de este modelo, el grupo de 300 mg tuvo una declinación más pequeña de 19.7% en los puntajes de ALSFRS-R que el grupo de 50 mg (-5.66 versus -7.05, $p= 0.345$). Este modelo con la comparación primaria de los grupos de tratamiento en la Semana 28 no toma en cuenta adecuadamente el efecto de la tasa de mortalidad temprana más alta en el grupo de tratamiento de 50 mg. Una prueba estadística alternativa para comparar los grupo de tratamiento dentro del contexto del modelo de efectos mezclados de mediciones repetidas es la diferencia global en los puntajes promedio de la ALSFRS-R promediados entre todas las visitas, esta prueba resultó a favor del grupo de 300 mg.

No hubo efecto del riluzol en la Parte 2 ni sobre la pendiente del puntaje total de la ALSFRS-R, no sobre las clasificaciones determinadas conjuntamente a partir de la supervivencia y el cambio en los puntajes de la ALSFRS-R. Los puntajes totales de la ALSFRS-R también fueron evaluados hasta el final del estudio. Al igual que los descubrimientos durante las primeras 24 semanas del tratamiento activo, el cambio promedio desde el nivel basal en los puntajes totales de la ALSFRS-R se atenuó en el grupo de 300 mg en comparación con el grupo de 50 mg en cada evaluación hasta el final del estudio. Los valores promedios después de la Semana 28 subestiman la diferencia entre los grupos de tratamiento debido a las tasas diferenciales para la muerte y el abandono en los grupos de tratamiento y están comprometidos por el menor número de sujetos y la pérdida de datos de seguimiento debido al cierre administrativo del estudio después que el último sujeto completó la Semana 28. Las diferencias en los grupos de tratamiento en los puntajes promedio del dominio de la ALSFRS-R son subestimaciones sesgadas de las diferencias reales en los grupos de tratamiento debidos al mayor número de muertes y abandonos en el grupo de 50 mg que en el grupo de 300 mg.

En el nivel basal del periodo de tratamiento doble ciego (Semana 4 de la Parte 2), los valores promedio de la VC vertical fueron de 76-7% en el grupo de 50 mg y 81-7% en el grupo de 300 mg, un desequilibrio del nivel basal entre los 2 grupos de 5 puntos (TABLA 4). El cambio promedio desde el nivel basal hasta la Semana 28 en la VC vertical fue de -12.4% en el grupo de 50 mg y -15.5% en el grupo de 300 mg; la medianas de los cambios fueron de -10.4% y -11.5% respectivamente. Un resumen del promedio y la mediana de los cambios desde el nivel basal para las semanas 8, 12, 20, y 28 y el punto final de la Parte 2 en la capacidad vital vertical se presenta en la TABLA 4.

Tabla 4. Cambio promedio desde el Nivel Basal de la Parte 2 en la Capacidad Vital Vertical – Periodo de Tratamiento Doble ciego (Población ITT)

Capacidad Vital De Pie (% de lo pronosticado)	dexpramipexol (dosis diaria total)	
	50 mg (N=46)	300 mg (N=44)
Nivel Basal (Parte 2: Semana 4 antes de la dosis)	(N=45)	(N=42)
Promedio (SE)	76.7(2.81)	81.7(3.27)
Mediana	78.4	84.1
Mínimo, máximo	31, 117	30, 120
Semana 8	(N=45) ^a	(N=42) ^a
Promedio (SE)	73.7(2.92)	80.3(3.20)
Δ del Promedio (SE) ^a	-3.2(1.67)	-1.4(0.91)
Δ de la Mediana	-1.9	-0.8
Δ mínimo, máximo	-36, 35	-14, 19
Semana 12	(N=41) ^a	(N=40) ^a
Promedio (SE)	72.9(3.28)	78.5(3.34)
Δ del Promedio (SE) ^a	-4.0(2.19)	-4.1(1.91)
Δ de la Mediana	-3.1	-4.3
Δ mínimo, máximo	-44, 44	-34, 37
Semana 20	(N=33)	(N=40) ^a
Promedio (SE)	75.8(4.02)	70.8(3.77)
Δ del Promedio (SE) ^a	-6.0(3.36)	-10.6(1.589)
Δ de la Mediana	-7.2	-9.0
Δ mínimo, máximo	-34, 83	-36.8
Semana 28	(N=33)	(N=36) ^a
Promedio (SE)	69.5(3.79)	67.3(4.44)
Δ del Promedio (SE) ^a	-12.4(3.00)	-15.1(2.63)
Δ de la Mediana	-10.4	-11.5
Δ mínimo, máximo	-48.37	-56.14
Punto Final de la Parte 2	(N=45) ^a	(N=42) ^a
Promedio (SE)	62.2(4.19)	61.1(3.94)
Δ del Promedio (SE) ^a	-14.6(3.54)	-20.3(2.88)
Δ de la Mediana	-11.5	-14.3
Δ mínimo, máximo	-67, 73	-64, 14

SE= error estándar

a. Un sujeto adicional proporcionó datos de visitas pero no tuvo un valor del nivel basal para calcular el cambio.

Los estimados del modelo lineal de efectos mixtos para las pendientes de los 2 grupos en el cambio desde el nivel basal para la capacidad vital fueron de -2.452 y -3.067 para los grupos de 50 mg y 300 mg, respectivamente; con base en este modelo, la pendiente de la capacidad vital vertical no difiere significativamente entre los grupos de tratamiento ($p= 0.04025$). Sin embargo, los estimados de la pendiente de la capacidad vital de este modelo no toman en cuenta apropiadamente los sujetos que murieron durante la Parte 2 hasta la Semana 28. Cuando se imputan valores de 0 para la primera visita después de la muerte de los sujetos que murieron en los 2 grupos, los estimados resultantes de la pendiente para los 2 grupos fueron -4.20 y -3.33 para los grupos de 50 mg y 300 mg respectivamente, lo cual representa una atenuación de 21% de la declinación en la capacidad vital para el grupo de 300 mg en comparación con el grupo de 50 mg (FIG. 18).

El diseño de CFR para la recolección de datos de capacidad vital requiere que tanto los datos brutos de la capacidad vital (CV medida) y los datos calculados/derivados de la capacidad vital (Normal Pronosticada, % Pronosticado, y % de Variabilidad) sean registrados manualmente en el CRF. Como parte del QC de los datos de estudio, los valores para la Normal Pronosticada, % Pronosticado, y % de Variabilidad fueron re calculados electrónicamente y comparados con aquellos datos introducidos por el sitio. Esta revisión revela que muchos de los datos calculados/derivados manualmente registrados en los CRFs no fueron exactos y/o no fueron expresados a 1 lugar decimal, el formato que se usó para el análisis de datos. Por lo tanto, los valores calculados electrónicamente para la Normal Pronosticada, el % Pronosticado, y el % de Variabilidad. Usando los datos en McGill fueron usados para el análisis de datos en lugar de las entradas registradas manualmente en el CRF por el sitio. La exactitud de los valores de los datos en bruto se verificó durante el monitoreo rutinario de la comparación de los datos fuente a las entradas de CRF para estos puntos de datos.

En el nivel basal del periodo de tratamiento doble ciego, los puntajes SIS

promedio fueron de 6.3 en el grupo de 50 mg y 6.9 en el grupo de 300 mg, con un valor de la mediana de 7.0 en ambos grupos (TABLA 5). Con la excepción del grupo de 300 mg en la Semana 8 (cambio promedio de 0.0) se observaron reducciones promedio menores en ambos grupos de tratamiento hasta la Semana 28, sin un patrón consistente. Con base en el análisis lineal de efectos mixtos, la pendiente de los puntajes de SIS de McGill no difieren significativamente entre los 2 grupos de tratamiento ($p= 0.576$). Un resumen de la mediana de los cambios desde el nivel basal para las Semanas 8, 12, 16, 20, 24 y 28 y el punto final de la Parte 2, en el SIS de McGill se presenta en las TABLA 5.

Tabla 5. Cambio Promedio desde el Nivel Basal en el SIS de McGill – Periodo de Tratamiento Doble ciego (Población ITT)

SIS de McGill	dexpramipexol (dosis diaria total)	
	50 mg (N=46)	300 mg (N=44)
Nivel Basal (Parte 2: Semana 4 antes de la dosis)	(N=46)	(N=44)
Promedio	6.3(0.36)	6.9(0.32)
Mediana	7.0	7.0
Mínimo, máximo	1, 10	2, 10
Semana 8	(N=46)	(N=44)
Promedio (SE)	6.2(0.37)	6.9(0.32)
Δ del Promedio (SE) ^a	-0.2(0.19)	0.0(0.21)
Δ de la Mediana	0.0	0.0
Δ mínimo, máximo	-4, 4	-3, 4
Semana 12	(N=41)	(N=41)
Promedio (SE)	6.5(0.34)	6.5(0.37)
Δ del Promedio (SE) ^a	-0.18(0.20)	-0.4(0.25)
Δ de la Mediana	0.0	0.0
Δ mínimo, máximo	-2, 4	-4, 4
Semana 16	(N=39)	(N=43)
Promedio (SE)	6.1(0.37)	6.4(0.33)
Δ del Promedio (SE) ^a	-0.3(0.22)	-0.4(0.23)
Δ de la Mediana	0.0	0.0
Δ mínimo, máximo	-3, 5	-5, 3
Semana 20	(N=34)	(N=40)
Promedio (SE)	6.1(0.33)	6.4(0.34)
Δ del Promedio (SE) ^a	-0.7(0.22)	-0.5(0.30)
Δ de la Mediana	-1.0	0.0
Δ mínimo, máximo	-3, 3	-8, 4
Semana 24	(N=33)	(N=36)
Promedio (SE)	6.3(0.43)	6.3(0.36)
Δ del Promedio (SE) ^a	-0.4(0.23)	-0.7(0.30)
Δ de la Mediana	0.0	0.0
Δ mínimo, máximo	-4, 2	-5, 2
Semana 28	(N=34)	(N=36)
Promedio (SE)	5.9(0.45)	6.0(0.38)
Δ del Promedio (SE) ^a	-0.7(0.23)	-0.9(0.31)
Δ de la Mediana	0.0	-1.0
Δ mínimo, máximo	-4, 1	-6, 3
Punto Final de la Parte 2	(N=46)	(N=44)
Promedio (SE)	5.9(0.38)	6.1(0.35)
Δ del Promedio (SE) ^a	-0.5(0.27)	-0.8(0.30)
Δ de la Mediana	0.0	-1.0
Δ mínimo, máximo	-4, 7	-6, 4

SE = error estándar

En el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28, 9 (19%) sujetos en grupo de 50 mg y 6 (14%) sujetos en el grupo de 300 mg tenían colocados sondas de alimentación. Con base en la prueba de log-rank, la diferencia entre los 2 grupos de tratamiento en el tiempo hasta la colocación de una sonda de alimentación no fue estadísticamente significativa ($p= 0.3469$). La FIG. 19 proporciona una presentación gráfica de los estimados de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la colocación de la sonda de alimentación. El tiempo hasta la ventilación asistida necesaria no se analizó durante la Parte 2, se preguntó a los sitios si se inició alguna NIV, no si la NIV era necesaria en un umbral objetivo.

Como un análisis exploratorio de los datos VC de pie y en posición supina de la Parte 1, se calcularon los coeficientes de correlación entre las siguientes variables: VC de pie en el nivel basal, VC en posición supina en el nivel basal, la diferencia en el nivel basal entre la VC de pie y la VC en posición supina, el puntaje total de ALSFRS-R en el nivel basal, el cambio de la nivel basal para la VC de pie en la Semana 12, el cambio desde el nivel basal para la VC en posición supina en la Semana 12, el cambio desde el nivel basal para la diferencia de 12 semanas entre la VC de pie y la VC en posición supina, el cambio desde el nivel basal para el puntaje total de ALSFRS-R de la Semana 12.

En el nivel basal del periodo de lavado de placebo (Parte 1, Semana 12), los puntajes totales promedio de de ALSFRS-R y los valores de la capacidad vital de pie fueron similares en los 4 grupos de tratamiento de la Parte 1. Durante las 4 semanas del periodo de lavado de placebo, el cambio promedio desde el nivel basal en los puntajes de ALSFRS-R fue de -1.5 (placebo), -0.7 (50 mg), -1.0 (150 mg), y -1.5 (300 mg). El cambio promedio desde el nivel basal en la VC fue de -5.1% (placebo), -2.9% (50 mg), -1.7 (150 mg), y -2.7% (300 mg). Para todos los sujetos combinados durante el periodo de lavado de placebo (N=92) la mediana y el promedio de los cambios desde el nivel basal al final del lavado de placebo de 4 semanas fueron -1.2 y -0.5, respectivamente, para los puntajes de la ALSFRS-R y -

3.1% y -3.5% respectivamente para la VC de pie.

El análisis primario de los datos de ALSFRS-R fue un análisis lineal de efectos mixtos del efecto del tratamiento sobre la pendiente de los puntales totales de la ALSFRS-R durante el estudio. La pendiente de las pendientes de ALSFRS-R hasta la Semana 28 fue de -1.283 para el grupo de 50 mg y -1.021 para el grupo de 300 mg, una atenuación de 20.4% de la pendiente para la declinación en el grupo de dosis alta con relación al grupo de dosis baja. El análisis primario de los efecto de tratamiento sobre la pendiente de los puntajes de ALSFRS-R entre los grupos de tratamiento no fue significativo ($p= 0.1778$).

La frecuencia de muerte fue más alta y el tiempo hasta la muerte fue más corto en el grupo de 50 mg con relación al grupo de 300 mg, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa en este pequeño estudio ($p= 0.0708$). Las diferencias promedio en las pendientes entre los grupos en las últimas visitas en el estudio estaban subestimadas en el grado en que hubo un número desproporcionado de abandonos y muertes en el grupo de 50 mg con relación al grupo de 300 mg.

Debido al gran desequilibrio en las muertes durante el periodo de tratamiento doble ciego, aleatorizado (a favor del grupo de 300 mg), un modelo lineal de efectos mixtos modificado para la pendiente de los puntajes totales de la ALSFRS-R se llevó a cabo, en el cual los valores de cero fueron imputados a la primera visita después de la muerte entre los sujetos que murieron hasta la Semana 28. En este modelo, el impacto resultante sobre las pendientes de los 2 grupos fue de -2.05 en el grupo de 50 mg versus -1.19 en el grupo de 300 mg, una reducción en la declinación de 42% ($p= 0.018$).

Una prueba de clasificación conjunta de los datos de supervivencia y de ALSFRS-R se llevó a cabo para comparar los resultados clínicos globales entre los 2 grupos de tratamiento. Los resultados de esta prueba son estadísticamente significativos, favoreciendo al grupo de 300 mg sobre el grupo de 50 mg en la Semana 28 ($p= 0.046$). Cuando se corrió el ANCOVA sobre las clasificaciones para ajustar las variables del nivel basal (puntaje de ALSFRS-R en el nivel basal, tiempo

desde el inicio de los síntomas, sitio de inicio de la enfermedad, y uso concomitante de riluzol), la significancia estadística de la diferencia aumentó ($p= 0.0115$).

En el nivel basal del periodo de tratamiento doble ciego (Semana 4 de la Parte 2), los valores promedio para la capacidad vital de pie fueron de 76.6% en el grupo de 50 mg y de 81.7% en el grupo de 300 mg, un desequilibrio del nivel basal entre los 2 grupos de 5 puntos. El cambio promedio desde el nivel basal para la Semana 28 en la capacidad vital de pie fue de -12.4% en el grupo de 50 mg y de -15.1% en el grupo de 300 mg; la mediana de los cambios fue de -10.4% y 11.5% respectivamente. Los estimados de la pendiente para la capacidad vital para los grupos de 50 mg y de 300 mg hasta la semana 28 fueron de -2.452 y -3.067 (sin ajuste), respectivamente, y -4.17 y -3.42 (ajustados para las muertes hasta la Semana 28) respectivamente. Para las pendientes de la capacidad vital ajustadas, la pendiente el grupo de 300 mg se atenuó en 18% con relación a la pendiente del grupo de 50 mg.

En el nivel basal del periodo de tratamiento doble ciego, los puntajes promedio de SIS fueron 6.3 en el grupo de 50 mg y 6.0 en el grupo de 300 mg con un valor de la mediana de 7.0 en ambos grupos. En general, se observaron reducciones promedio menores en ambos grupos de tratamiento hasta la Semana 28 son un patrón consistente. Con base en el análisis lineal de efectos mixtos, la pendiente de los puntajes de SIS de McGill no difieren significativamente entre los 2 grupos de tratamiento ($p= 0.5876$).

Noventa y dos sujetos completaron el periodo de lavado de placebo. Cinco sujetos abandonaron prematuramente. Todos los 92 sujetos asignados al azar tomaron al menos 1 dosis del fármaco del estudio y se incluyeron en la Población de Seguridad. La mediana de la duración del tratamiento fue de 1169 días en ambos grupos de tratamiento. Un resumen de la duración de la dosificación y la dosis promedio diaria en los 2 grupos de tratamiento se presenta en la TABLA 6.

**Tabla 6. Exposición al Fármaco del Estudio – Periodo de Tratamiento doble Ciego
(Población de Seguridad)**

	50 mg (N=46)	300mg (N=44)
Hasta la Semana 28		
Duración de la dosificación ^a		
Promedio (SD)	140.0(51.02)	157.3(33.87)
Mediana	169.0	169.0
Mínimo, máximo	14, 194	12, 192
Dosis diaria promedio (mg) ^b		
Promedio (SD)	49.0(3.43)	291.1(23.84)
Mediana	49.5	294.7
Mínimo, máximo	36, 62	168, 337
Hasta la Semana 76 (es decir, Final del Estudio)		
Duración de la dosificación ^a		
Promedio (SD)	185.6(93.01)	206.6(75.12)
Mediana	190.0	184.0
Mínimo, máximo	14, 351	12, 386
Dosis diaria promedio (mg) ^b	(N=44)	(N=40)
Promedio (SD)	49.0(3.47)	290.3(24.43)
Mediana	49.6	295.4
Mínimo, máximo	36.62	168, 333

SD= desviación estándar

a. Duración de la dosificación es la fecha de la última dosis menos la fecha de la primera dosis + 1.

b. Dosis diaria promedio es la dosis diaria total dividida entre el número de días dosificados.

Sesenta y tres sujetos completaron al menos 28 semanas de dosificación durante la Parte 2 y se contabilizan como restantes en el estudio hasta la Semana 76. Veintinueve sujetos se retiraron prematuramente durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 76.

Cuarenta y seis de los 97 sujetos (47%) tuvieron al menos un AE durante el periodo de lavado de placebo. Siete sujetos (7%) tuvieron 12 AEs considerados por el Investigador como posiblemente o probablemente relacionados con el fármaco del estudio. Un total de 4 sujetos tuvieron AEs considerados de intensidad severa.

Tres sujetos murieron debido a las TEAES durante el periodo de lavado de placebo; las 3 muertes se consideraron relacionadas con la progresión de la enfermedad de ALS. Cinco sujetos tuvieron SAEs, ninguno de los cuales se consideró como relacionado con el tratamiento. Un sujeto quién fue asignado al grupo de 300 mg en la Parte 1 tuvo un AE que inició durante el periodo de lavado de

placebo (neutropenia) que resultó en el abandono del estudio durante el periodo de tratamiento doble ciego. Un resumen de los AEs durante el periodo de lavado de placebo de presenta en la TABLA 7.

Tabla 7. Resumen de los Eventos Adversos Emergentes Durante el Tratamiento – Periodo de Lavado de Placebo (Población de Seguridad)

Eventos Adversos Emergentes durante el Tratamiento	Fármaco del Estudio Durante la Parte 1 de CL201				Todos los sujetos (N=97)
	Placebo (N=26)	dexpramipexol (dosis diaria total)			
		50 mg (N=22)	150 mg (N=25)	300 mg (N=24)	
≥ 1 TEAE	13(50%)	9(41%)	13(52%)	11(46%)	46(47%)
Número de TEAEs	34	18	29	46	127
≥1 TEAE relacionado con el tratamiento ^a	1(4%)	2(9%)	2(8%)	2(8%)	7(7%)
Número de TEAEs relacionados con el tratamiento	2	2	5	3	12
≥1 TEAE severo	1(4%)	2(9%)	0	1(4%)	4(4%)
Número de TEAEs severos	1	2	0	1	4
≥1 TEAE con resultado de muerte	1(4%)	2(9%)	0	0	3(3%)
≥1 TEAE serio (incluyendo muerte)	2(8%)	2(9%)	0	1(4%)	5(5%)
Número de TEAEs serios	3	2	0	1	6
≥1 tratamiento serio relacionado con el tratamiento ^a TEAE	0	0	0	0	0
Sujetos con un TEAE con acción la acción tomada de discontinuación del fármaco del estudio	0	0	0	1(4%)	1(1%)

a. Los relacionados con el tratamiento son eventos adversos con una relación posible, probable, o desconocida con la medicación del estudio.

b. No se discontinuó el fármaco del estudio para el sujeto, hasta el periodo de tratamiento doble ciego.

Ochenta y ocho de los 92 sujetos (95%) asignados al azar) tuvieron al menos un AE hasta la Semana 28 (TABLA 8). La incidencia global de AE fue similar en los 2 grupos de tratamiento hasta ALS emana 28 (96% en el grupo de 50 mg y 03% en el grupo de 300 mg). La incidencia global de AEs se considera por el investigador como posiblemente o probablemente relacionados con el fármaco del estudio hasta la Semana 28 fue de 31% en el grupo de 50 mg y 42% en el grupo de 300 mg. Un total de sujetos tuvieron AEs considerados de intensidad severa. Ocho sujetos tuvieron TEAEs con un resultado de muerte hasta la Semana 28. Dieciséis sujetos, 11 en el grupo de 50 mg y 5 en el grupo de 300 mg, tuvieron SAEs, 2 de los cuales tuvieron eventos considerados como relacionados con el tratamiento. Un sujeto en el grupo de 50 mg tuvo AEs que llevaron al abandono prematuro. La

incidencia de ases hasta el final del estudio fue similar de términos generales a aquel hasta la Semana 28. Hasta el final del estudio un total de 11 sujetos (7 en el grupo de 50 mg y 4 en el grupo de 300 mg) murieron y 5 sujetos (2 en el grupo de 50 mg y 3 en el grupo de 300 mg) abandonaron en fármaco del estudio debido a AEs. Un resumen de los AEs durante el periodo de tratamiento doble ciego se presenta en la TABLA 8.

Tabla 8. Resumen de los eventos Adversos Emergentes Durante el Tratamiento (Población de Seguridad)

Efectos Adversos Emergentes Durante el Tratamiento (TEAEs)	50 mg (N=46)	300 mg (N=44)
Hasta la Semana 28		
Sujetos con ≥ 1 TEAE	46(96%)	41(93%)
Número de TEAEs	277	303
≥ 1 TEAE relacionado con el tratamiento ^a	15(31%)	18(41%)
Número de TEAEs relacionados con el tratamiento	35	46
≥ 1 TEAE severo	12(25%)	6(14%)
Número de TEAEs severos	17	12
≥ 1 TEAE con resultado de muerte ^b	7(15%)	1(2%)
≥ 1 TEAE serio (incluyendo la muerte)	11(23%)	5(11%)
Número de TEAEs serios	15	9
≥ 1 TEAE serio relacionado con el tratamiento ^a	1(2%)	1(2%)
Número de TEAE serios relacionados con el tratamiento	1	1
Sujetos con TEAE con acción tomada de abandono del fármaco del estudio	1(2%)	0
≥ 1 TEAE	47(98%)	41(93%)
Número de TEAEs	333	366
≥ 1 TEAE relacionado con el tratamiento	16(33%)	18(41%)
Número de TEAEs relacionados con el tratamiento	39	61
≥ 1 TEAE severo	13(27%)	13(30%)
Número de TEAEs severos	20	23
≥ 1 TEAE con resultado de muerte	7(15%)	4(9%)
≥ 1 TEAE serio (incluyendo muerte)	14(29%)	11(25%)
Número de TEAEs serios	18	17
≥ 1 TEAE serio relacionado con el tratamiento	1(2%)	2(5%)
Número de TEAEs serios relacionados con el tratamiento	1	2
Sujetos con un TEAE con la acción tomada de abandono del fármaco del estudio	2(4%)	3(7%)

a. Eventos adversos relacionados con el tratamiento con relación posible, probable o desconocida con la medicación del estudio.

b. Excluye la muerte en los sujetos que abandonaron el estudio por razones distintas a un evento adverso fatal.

Cuarenta y seis sujetos (47%) reportaron TEAEs durante el periodo de lavado de placebo. Un Resumen de los AEs reportados frecuentemente ($\geq 5\%$ de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento de la Parte 1) durante el periodo de lavado del placebo se presenta por SOC y el término preferido en la TABLA 9.

Tabla 9. Número de Sujetos que Reportaron los Eventos Adversos Emergentes durante el Tratamiento (al menos 5% de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento) por SOC y el Término Preferido – Periodo de Lavado del Placebo (Población de Seguridad)

Clase de Órganos del sistema Término Preferido	Fármaco del Estudio Durante la Parte 1 de CL201				Todos los sujetos (N=97)
	Placebo (N=26)	dexpramipexol (dosis diaria total)			
		50 mg (N=22)	150 mg (N=25)	300 mg (N=24)	
Sujetos con ≥1 TEAE	13(50%)	9(41%)	13(52%)	11(46%)	46(47%)
Trastornos Gastrointestinales	5(19%)	0	5(20%)	3(13%)	13(13%)
Constipación	2(8%)	0	1(4%)	3(13%)	6(6%)
Diarrea	0	0	2(8%)	1(4%)	3(3%)
Nauseas	1(4%)	0	1(4%)	2(8%)	4(4%)
Trastornos y Condiciones del Sitio de Administración	1(4%)	2(9%)	1(4%)	3(13%)	7(7%)
Pirexia	0	1(5%)	0	2(8%)	3(3%)
Lesiones, envenenamiento y Complicaciones Procedurales	4(15%)	2(9%)	4(16%)	6(25%)	16(16%)
Caídas	3(12%)	2(9%)	3(12%)	3(13%)	11(11%)
Trastornos de los Tejidos Musculo esqueléticos y Conectivos	3(12%)	6(27%)	3(12%)	2(8%)	14(14%)
Debilidad Muscular	2(8%)	4(18%)	1(4%)	0	7(7%)
Dolor de espalda	0	2(9%)	0	1(4%)	3(3%)
Trastornos siquiátricos	3(12%)	1(5%)	2(8%)	0	6(6%)
Ansiedad	2(8%)	1(5%)	0	0	3(3%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	2(8%)	1(5%)	2(8%)	1(4%)	6(6%)
Tos	2(8%)	0	2(8%)	0	4(4%)

TEAE= evento adverso emergente durante el tratamiento

En total, los TEAEs más comunes ($\geq 5\%$ del total) fueron caídas (11%), debilidad muscular (7%), y constipación (6%). De forma notable, de 7 sujetos que reportaron debilidad muscular durante el periodo de lavado de placebo, todos excepto 1 habían recibido el placebo o 50 mg de dexpramipexol durante la Parte 1 del estudio. Por el contrario, la diarrea y la c constipación fueron más comunes entre los sujetos que habían recibido dosis más altas del dexpramipexol durante la Parte 1. Un resumen de los AEs reportados por $\geq 3\%$ de los sujetos en total durante el periodo de lavado de placebo se presentan por el término preferido en orden descendente de frecuencia en la TABLA 10.

Tabla 10. Número de Sujetos que Reportaron los Eventos Adversos Comunes Emergentes Durante el Tratamiento Término Preferido en Orden de Frecuencia Decreciente – Periodo de Lavado del Placebo (Población de Seguridad)

Término Preferido	Fármaco del Estudio Durante la Parte 1 de CL201				Todos los sujetos (N=97)
	Placebo (N=26)	dexpramipexol (dosis diaria total)			
		50 mg (N=22)	150 mg (N=25)	300 mg (N=24)	
Sujetos con ≥1 TEAE	13(50%)	9(41%)	13(52%)	11(46%)	46(47%)
Caídas	3(12%)	2(9%)	3(12%)	3(13%)	11(11%)
Debilidad muscular	2(8%)	4(18%)	1(4%)	0	7(7%)
Constipación	2(8%)	0	1(4%)	3(13%)	6(6%)
Nauseas	1(4%)	0	1(4%)	2(8%)	4(4%)
Tos	2(8%)	0	2(8%)	0	4(4%)
Dolor de espalda	0	2(9%)	0	1(4%)	3(3%)
Diarrea	0	0	2(8%)	1(4%)	3(3%)
Espasmos musculares	0	1(5%)	1(4%)	1(4%)	3(3%)
Pirexia	0	1(5%)	0	2(8%)	3(3%)
Disnea	1(4%)	1(5%)	0	1(4%)	3(3%)
Síndrome post punción lumbar	1(4%)	0	1(4%)	1(4%)	3(3%)
Ansiedad	2(8%)	1(5%)	0	0	3(3%)

TEAE=evento adverso emergente durante el tratamiento
Nota: Todos los términos de evento adverso del investigador se codificaron usando el diccionario MedDRA Versión 11.0

La incidencia global de AEs fue similar en el grupo de 50 mg (96%) y el grupo de 300 mg (93%)(TABLA 11). La incidencia de AEs específicas fue similar en términos generales en los grupos de tratamiento. Cuatro AEs tuvieron al menos una diferencia de 10% en la incidencia entre los 2 grupos de tratamiento. La boca seca y el insomnio ocurrieron a una incidencia más alta en el grupo de 300 mg (16% y 14% respectivamente) que en el grupo de 50 mg (2% y 0% respectivamente), en tanto que la debilidad muscular y el edema periférico ocurrieron a una incidencia más alta en el grupo de 50 mg (25% y 15% respectivamente) que en el grupo de 300 mg (16% y 2% respectivamente). Un resumen de los AEs reportados frecuentemente (≥5% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento) durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28 se presenta por SOC y el término preferido en la TABLA 11.

Tabla 11. Número de sujetos que Reportaron Eventos Adversos Comunes Emergentes Durante el Tratamiento por SOC y Término Preferido – Periodo de Tratamiento Doble Ciego Hasta la Semana 28 (Población de Seguridad)

Clase de Sistema y Órgano	50 mg	300 mg
Término Preferido	(N=46)	(N=44)
Sujetos con ≥ 1 evento adverso emergente por el tratamiento	46(96%)	41(93%)
Trastornos Cardiacos	2(5%)	8(18%)
Taquicardia	1(2%)	4(9%)
Trastornos Gastrointestinales	21(44%)	25(57%)
Constipación	8(17%)	11(25%)
Hipersecreción salivar	8(17%)	5(11%)
Disfagia	5(10%)	4(9%)
Boca seca	1(2%)	7(16%)
Nauseas	4(8%)	3(7%)
Vomito	3(6%)	0
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de la Administración	14(29%)	12(27%)
Edema periférico	7(15%)	1(2%)
Fatiga	3(6%)	2(5%) ^a
Infecciones e Infestaciones	21(44%)	17(39%)
Infección del tracto respiratorio superior	5(10%)	3(7%)
Sinusitis	2(4%)	5(11%)
Infección del tracto urinario	3(6%)	4(9%)
Neumonía	3(6%)	1(2%)
Lesiones, envenenamiento y Complicaciones Procedurales	15(31%)	12(27%)
Caídas	11(23%)	11(25%)
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición	6(13%)	8(18%)
Deshidratación	1(2%)	3(7%)
Hiperglucemia	0	3(7%)
Trastornos Musculo esqueléticos y del Tejido Conectivo	22(46%)	19(43%)
Debilidad muscular	13(27%)	7(16%)
Artralgia	2(4%)	3(7%)
Dolor Musculo esquelético	2(4%)	3(7%)
Dolor de cuello	1(2%)	4(9%)
Trastornos del Sistema Nervioso	16(33%)	18(41%)
Disartria	4(8%)	5(11%)
Dolor de cabeza	3(6%)	6(14%)
Espasticidad muscular	5(10%)	1(2%)
Contracciones musculares involuntarias	3(6%)	2(5%) ^a
Mareos	0	3(7%)
Trastornos Siquiátricos	9(19%)	14(32%)
Depresión	6(13%)	5(11%)
Ansiedad	2(4%)	5(11%)
Insomnio	0	6(14%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	17(35%)	18(41%)
Disnea	5(10%)	6(14%)
Dolor faringo laringeo	4(8%)	3(7%)
Tos	1(2%)	5(11%)
Falla respiratoria	4(8%)	1(2%)
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo	14(29%)	8(18%)
Salpullido	2(4%)	3(7%)
Prurito	3(6%)	0

a. La incidencia fue del 4.5%, la cual se redondeo a 5%.

periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28 fueron caídas (22 sujetos, 24%), debilidad muscular (20 sujetos, 22%), constipación (19 sujetos 21%), hipersecreción salival (13 sujetos, 14%), depresión (11 sujetos, 12%), y disnea (11 sujetos 12%). Un resumen de los AEs reportados por ≥5% de los sujetos en total

(≥5 sujetos) en el periodo de tratamiento hasta la Semana 28 se presenta por término preferido en orden descendiente de frecuencia en la TABLA 12.

Tabla 12. Número de Sujetos que Reportan Eventos Adversos Comunes (al menos 5% de sujetos en Total) Emergentes Durante el Tratamiento En Orden de Frecuencia Decreciente – Periodo de Tratamiento Doble Ciego Hasta la Semana 28 (Población de Seguridad)

Término Preferido	50 mg (N=46)	300 mg (N=44)
Sujetos con ≥1 evento adverso emergente durante el tratamiento	46(96%)	41(93%)
Caídas	11(23%)	11(25%)
Debilidad muscular	13(27%)	7(16%)
Constipación	8(17%)	11(25%)
Hipersecreción salival	8(17%)	5(11%)
Depresión	6(13%)	5(11%)
Disnea	5(19%)	6(14%)
Disartria	4(8%)	5(11%)
Disfagia	5(10%)	4(9%)
Dolor de cabeza	3(6%)	6(14%)
Boca seca	1(2%)	7(16%)
Edema periférico	7(15%)	1(2%)
Infecciones del tracto respiratorio superior	5(10%)	3(7%)
Ansiedad	2(4%)	5(11%)
Nauseas	4(8%)	3(7%)
Dolor faríngeo laríngeo	4(8%)	3(7%)
Sinusitis	2(4%)	5(11%)
Infección del tracto urinario	3(6%)	4(9%)
Tos	1(2%)	5(11%)
Insomnio	0	6(14%)
Espasticidad muscular	5(10%)	1(2%)
Artralgia	2(4%)	3(7%)
Fatiga	3(6%)	2(5%)
Contracciones musculares involuntarias	3(6%)	2(5%)
Dolor musculo esquelético	2(4%)	3(7%)
Dolor de cuello	1(2%)	4(9%)
Salpullido	2(4%)	3(7%)
Falla respiratoria	4(8%)	1(2%)
Taquicardia	1(2%)	4(9%)

La incidencia total de TEAEs durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta el final del estudio fue similar en el grupo de 50 mg (98%) y el grupo de 300 mg (93%). Además, el perfil de AE hasta el final del estudio (TABLA 12) fue similar a aquel hasta la Semana 28.

Siete (7%) sujetos (1 placebo; 2 cada uno de los grupos de 50 mg 150 mg, y 300 mg de la Parte 1) reportaron AEs relacionados con el tratamiento durante el periodo de lavado de placebo. dos sujetos reportaron constipación (1 en cada uno de los grupos de placebo y 150 mg), y dolor de cabeza (1 en cada uno de los grupos de 50 mg y 150 mg). Todos los otros AEs relacionados con el tratamiento se reportaron por 1 sujeto cada uno. Los AEs relacionados con el tratamiento, emergentes durante el tratamiento, reportados por 1 sujeto durante el periodo de

lavado de placebo incluyeron caídas (placebo); Petequias (50 mg); boca seca, náuseas, vómito, y prurito (150 mg); y neutropenia (300 mg). El sujeto con neutropenia tuvo el evento reportado en el nivel basal del periodo de lavado de placebo, el cual fue en la visita de la Semana 12 de la Parte 1.

De los 87 sujetos que reportaron TEAEs hasta la Semana 28, del periodo de tratamiento doble ciego, 33 tuvieron eventos que fueron considerados como posiblemente o probablemente relacionados con el tratamiento. La incidencia global de AEs relacionados con el tratamiento fue de 31% en el grupo de 50 mg y 41% en el grupo de 300 mg. Los AEs relacionados con el tratamiento fueron asociados más comúnmente con Trastornos Gastrointestinales y Trastornos del Sistema Nervioso. En total los AEs relacionados con el tratamiento más comunes incluyeron constipación (5 sujetos 5%), dolor de cabeza (5 sujetos, 5%), y boca seca (4 sujetos 4%). Los AEs gastrointestinales fueron más comunes en el grupo de 300 mg que en el grupo de 50 mg.

La incidencia de AEs relacionados con el tratamiento, emergentes durante el tratamiento hasta el final del estudio fue similar a aquella hasta la Semana 28.

Como se evalúa por el investigador, 1 o más TEAEs relacionados con la ALS se reportaron por 24 sujetos (25%) durante el periodo de lavado de placebo (TABLA 13). Los AEs más comunes ($\geq 5\%$ en total) relacionados con la ALS en total incluyeron caídas (10%) y debilidad muscular (6%). Un resumen de los AEs relacionados con la ALS emergentes durante el tratamiento reportados en al menos 2 sujetos en total durante el periodo de lavado de placebo se presentan en la TABLA 13.

Tabla 13. Eventos Adversos Relacionados con la ALS, Emergentes durante el Tratamiento, Reportados en al Menos dos sujetos en Total, Durante el Periodo de Lavado de Placebo (Población Segura)

Clase de Órganos del sistema Término Preferido	Fármaco del Estudio Durante la Parte 1 de CL201				Todos los sujetos (N=97)
	Placebo (N=26)	dexpramipexol (dosis diaria total)			
		50 mg (N=22)	150 mg (N=25)	300 mg (N=24)	
Sujetos con ≥1 TEAE relacionado con la ALS	5(19%)	7(32%)	7(28%)	5(21%)	24(25%)
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración	1(1%)	2(9%)	0	0	3(3%)
Progresión de la enfermedad		1(5%)	0	0	2(2%)
Lesiones, envenenamiento y Complicaciones Procedurales	3(12%)	2(9%)	3(12%)	2(8%)	10(10%)
Caídas	3(12%)	2(9%)	3(12%)	2(8%)	10(10%)
Trastornos de los Tejidos Musculo esqueléticos y Conectivos	1(4%)	4(18%)	2(8%)	1(4%)	8(8%)
Debilidad Muscular	1(4%)	4(18%)	1(4%)	0	6(6%)
Espasmos musculares	0	1(5%)	1(4%)	1(4%)	3(3%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	1(4%)	1(5%)	1(4%)	1(4%)	4(4%)
Disnea	1(4%)	1(5%)	0	1(4%)	3(3%)

ALS=esclerosis lateral amiotrófica; TEAE= evento adverso emergente durante el tratamiento.

Como se evalúa por el Investigador, la mayoría de los AEs en ambos grupos de tratamiento estaban relacionados con la ALS durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28. Uno o más TEAEs relacionados con la ALS se reportaron por 79% del grupo de 50 mg y 77% del grupo de 300 mg (TABLA 14). Los AEs relacionados con la ALS más comunes incluyeron en total caídas (20 sujetos, 22%), debilidad muscular (19 sujetos, 21%), e hipersecreción salival (12 sujetos, 14%). Un resumen de los AEs relacionados con la ALS emergentes durante el tratamiento, reportados en al menos 2 sujetos en total durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28 se presenta en la TABLA 14.

Tabla 14. Eventos Adversos Relacionados con ALS Emergentes Durante el Tratamiento, Reportados en Al Menos Dos sujetos En total Durante el periodo de Tratamiento Doble ciego Hasta la Semana 28 (Población de Seguridad)

Clase de Sistema y Órgano Término Preferido	50 mg (N=48)	300 mg (N=44)
Sujetos con ≥ 1 TEAE relacionado con la ALS	38(79%)	34(77%)
Trastornos Gastrointestinales	16((33%)	11(25%)
Hipersecreción salival	8(17%)	5(11%)
Constipación	4(8%)	4(9%)
disfagia	5(10%)	3(7%)
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de la Administración	8(17%)	6(14%)
Fatiga	3(6%)	2(5%)
Progresión de la enfermedad	2(4%)	2(5%)
Edema periférico	3(6%)	1(2%)
Lesiones, envenenamiento y Complicaciones Procedurales	10(21%)	10(23%)
Caidas	10(21%)	10(23%)
Contusiones	1(2%)	1(2%)
Investigaciones	3(6%)	5(11%)
Capacidad vital reducida	2(4%)	1(2%)
Peso reducido	0	2(5%)
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición	1(2%)	4(9%)
Deshidratación	0	2(5%)
Trastornos Musculo esqueléticos y del Tejido Conectivo	19(40%)	14(32%)
Debilidad muscular	12(25%)	7(16%)
Dolor Musculo esquelético	1(2%)	3(7%)
Calambres musculares	1(2%)	2(5%)
Artralgia	1(2%)	1(2%)
Mialgia	2(4%)	0
Dolor de cuello	1(2%)	1(2%)
Dolor en las extremidades	2(4%)	0
Trastornos del Sistema Nervioso	11(23%)	10(23%)
Disartria	4(8%)	5(11%)
Espasticidad muscular	5(10%)	1(2%)
Contracciones musculares involuntarias	3(6%)	2(5%)
Disfasia	1(2%)	1(2%)
Trastornos Siquiátricos	2(4%)	1(2%)
Propensión de afectación	2(4%)	0
Depresión	1(2%)	1(2%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	11(23%)	11(25%)
Disnea	4(8%)	5(11%)
Falla respiratoria	4(8%)	0
Secreción aumentada en las vías aéreas	1(2%)	2(5%)
Atragantamiento	2(4%)	0
Disnea por esfuerzo	0	2(5%)

ALS= esclerosis lateral amiotrófica; TEAE=evento adverso emergente durante el tratamiento

Durante el periodo de lavado de placebo, la mayoría de AEs en cada grupo de tratamiento se consideraron de intensidad leve o moderada. Los AEs severos fueron reportados por 4(4%) sujetos (progresión de la enfermedad y disnea en 2 sujetos cada uno), ninguno de los cuales se consideró relacionado con el fármaco del estudio.

Durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28, la mayoría de los AEs en ambos grupos de tratamiento se consideraron por el investigador como de intensidad leve o moderada. Varios AEs reportados por más de 1 sujeto incluyeron la falla respiratoria (5 sujetos) y disnea (2 sujetos). Uno o más AEs severos se reportaron por 12 (25%) sujetos en el grupo de 50 mg (infarto agudo al miocardio; íleo, fatiga; progresión de la enfermedad; muerte repentina; neumonía bacteriana; fractura de costillas; hipernatraemia; debilidad muscular; contracciones musculares involuntarias; disnea; falla respiratoria [4 sujetos]; dificultad respiratoria; embolismo pulmonar) y 6 (14%) sujetos en el grupo de 300 mg (neutropenia; boca seca; colecistitis aguda; neumonía; caídas; conmoción cerebral; hematoma subdural; capacidad vital disminuida; mareos; disnea; dolor faringe laríngeo; falla respiratoria). Durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta el final del estudio, la mayoría de los AEs en ambos grupos de tratamiento se consideraron de intensidad leve o moderada. Los AEs severos se reportaron por 13 sujetos en cada grupo de tratamiento.

Durante el periodo de tratamiento doble ciego, todos (100%) de los sujetos en ambos grupos de tratamiento que no utilizaron el riluzol en el nivel basal tuvieron TEAEs (TABLA 15); entre los sujetos que usaron riluzol en el nivel basal, 96% de los usuarios de riluzol en el grupo de 50 mg y 90% de los usuarios de riluzol en el grupo de 300 mg tuvieron uno o más AEs (TABLA 15). La incidencia de los TEAEs comunes se comparó en cada grupo de tratamiento entre los sujetos que estaba y no estaban usando el riluzol en el nivel basal. Los eventos adversos que tuvieron al menos una incidencia mayor al 10% entre los sujetos que usaban y no usaban el riluzol se indicaron. En el grupo de 50 mg, los sujetos que no estaban tomando el riluzol tuvieron una mayor incidencia de hipersecreción salival (22% vs 12%) y disfagia (17% vs. 4%) que los sujetos que estaban tomando el riluzol. En el grupo de 300 mg, los sujetos que no estaban tomando riluzol tuvieron una mayor incidencia de disnea (27% vs 7%), dolor de cabeza (27% vs. 2%), boca seca (27% vs. 10%), de infección del tracto respiratorio superior (13% vs 3%). Por el contrario, los sujetos en el grupo de 300 mg quienes estaban tomando riluzol concomitante

tuvieron una mayor incidencia de constipación (31% vs. 13%), náuseas (10% vs. 0%), y sinusitis (17% vs. 0%) que los sujetos que no estaban tomando riluzol. La incidencia de los TEAEs hasta el final del estudio para los sujetos que usaron y que no usaron el riluzol en el nivel basal (TABLA 18) fue similar aquel hasta la Semana 28.

Tabla 15. Resumen de los eventos adversos frecuentes por uso de riluzol en el nivel basal durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28

	50 mg (N=48)		300 mg (N=44)	
	Uso de Riluzol (N=25)	Sin uso de Riluzol (N=23)	Uso de Riluzol (N=25)	Sin uso de Riluzol (N=23)
Sujetos con ≥1 TEAE	24(96%)	23(100%)	26(90%)	15(100%)
Caídas	5((20%)	6(26%)	7(24%)	4(2%)
Debilidad muscular	6(24%)	7(30%)	4(14%)	3(20%)
Constipación	4(16%)	4(17%)	9(31%)	2(13%)
Hipersecreción salival	3(12%)	5(22%)	3(10%)	2(13%)
Depresión	2(8%)	4(17%)	4(14%)	1(7%)
Disnea	2(8%)	3(13%)	2(7%)	4(27%)
Disartria	3(12%)	1(4%)	3(10%)	2(13%)
Disfagia	1(4%)	4(17%)	2(7%)	2(13%)
Dolor de cabeza	2(8%)	1(4%)	2(7%)	4(27%)
Boca seca	1(4%)	0	3(10%)	4(27%)
Edema periférico	3(12%)	4(17%)	1(3%)	0
Infección del tracto respiratorio superior	3(12%)	2(9%)	1(3%)	2(13%)
Ansiedad	1(4%)	1(4%)	4(14%)	1(7%)
Náuseas	2(8%)	2(9%)	3(10%)	0
Dolor faringe laríngeo	3(12%)	1(4%)	2(7%)	1(7%)
Sinusitis	1(4%)	1(4%)	5(17%)	0
Infección del tracto urinario	2(9%)	1(4%)	3(10%)	1(7%)

Tres sujetos tuvieron TEAEs con resultado de muerte durante el periodo de lavado de placebo. Las 3 muertes estaban relacionadas con la ALS; 2 muertes fueron debido a la progresión de la enfermedad (1 en el placebo 1 en el grupo de 50 mg) y 1 muerte fue debido a disnea (50 mg). Ocho sujetos (7 en el grupo de 50 mg y 1 en el grupo de 300 mg) tuvieron TEAEs con resultados mortales durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28; 5 muertes se debieron a falla respiratoria, con 1 de estos sujetos que también tuvo neumonía, y 1 muerte se debió a lesio, progresión de la enfermedad, y muerte repentinas. Tres sujetos adicionales (300 mg) murieron hasta el final del estudio debido a TEAEs; 1 muerte en cada grupo se debió a progresión de la enfermedad, hemorragia intracraneal reumática, y falla respiratoria. Estas muertes excluyen a los sujetos que murieron después de abandonar el estudio por razones distintas a un AE fatal.

Durante el periodo de lavado de placebo, 1 sujeto que recibió 300 mg durante la Parte 1 requirió traqueotomía. Tres sujetos (1 sujeto que recibió placebo durante la Parte 1 y 2 sujetos que recibieron 50 mg durante la Parte 1) murieron durante el periodo de lavado de placebo. Ninguno de los sujetos requirió traqueotomía hasta la Semana 28 del periodo de tratamiento doble ciego. En el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28, 9 (19%) de los sujetos en el grupo de 50 mg y 3(7%) sujetos en el grupo de 300 mg murieron.

De los 12 sujetos que murieron durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28, 2 sujetos en el grupo de 50 mg y 1 en el grupo de 300 mg murió enseguida del abandono del estudio. Estos 3 sujetos habían retirado previamente su consentimiento debido a si incapacidad para viajar a las visitas clínicas requeridas y no tomaron el fármaco activo del estudio en el momento de la muerte. La reducción en la relación de riesgo para el tiempo hasta la traqueotomía o la muerte para el grupo de 300 mg con relación al grupo de 50 mg fue de 68%. Con base en una prueba de log-rank, la diferencia entre los 2 grupos de tratamiento en el tiempo hasta la traqueotomía o la muerte se aproxima a la significancia estadística ($p= 0.071$). La FIG. 20 proporciona una representación gráfica de los estimados de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la traqueotomía o la muerte hasta la Semana 28.

Cinco sujetos tuvieron TEAEs serios durante el periodo de lavado de placebo, incluyendo los 3 sujetos con eventos fatales (TABLA 16). Cuatro de los 5 sujetos tuvieron SAEs que fueron considerados por el Investigador como relacionados con la ALS. Ninguno de los SAEs se consideró por el Investigador como relacionado con el fármaco del estudio. Un resumen de los SAEs durante el periodo de lavado del placebo se presenta en la TABLA 16.

Tabla 16. Resumen de los Eventos Adversos serios Emergentes durante el Tratamiento, durante el Periodo de Lavado de Placebo (Población de Seguridad)

Clase de Órganos del sistema Término Preferido	Fármaco del Estudio Durante la Parte 1 de CL201				Todos los sujetos (N=97)
	Placebo (N=26)	dexpramipexol (dosis diaria total)			
		50 mg (N=22)	150 mg (N=25)	300 mg (N=24)	
Sujetos con ≥1 TEAE serio	2(8%)	2(9%)	0	1(4%)	5(5%)
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración	1(4%)	1(5%)	0	0	2(2%)
Progresión de la enfermedad	1(4%)	1(5%) ^a	0	0	2(2%)
Trastornos Renales y Urinarios	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Obstrucción de la uretra	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Retención urinaria	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	0	1(5%)	0	1(4%)	2(2%)
Disnea	0	1(5%) ^a	0	1(4%)	2(2%)

a. Fatal

b. Un sujeto tuvo 2 SAEs, obstrucción de la uretra y retención urinaria.

Dieciséis sujetos 11, en el grupo de 50 mg y 5 en el grupo de 300 mg tuvieron TEAEs serios durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28, incluyendo los 8 sujetos con eventos fatales (TABLA 17). Los SAEs más comunes fueron falla respiratoria (5 sujetos) y neumonía (2 sujetos); todos los otros SAEs fueron reportados por 1 sujeto cada uno. Seis de estos sujetos tuvieron SAEs que fueron considerados por el Investigador como relacionados con la ALS (falla respiratoria [4 sujetos], progresión de la enfermedad, disnea, neumonía bacteriana, y neumonía de aspiración). Veinticinco sujetos, 14 en el grupo de 50 mg y 11 en el grupo de 300 mg, tuvieron TEAEs serios durante el periodo tratamiento doble ciego hasta el final del estudio, incluyendo 11 sujetos con eventos fatales. Los SAEs más comunes fueron falla respiratoria (6 sujetos), neumonía (4 sujetos), progresión de la enfermedad (2 sujetos), y todos los otros SAEs fueron reportados en 1 sujeto cada uno. Un resumen de los SAEs durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28 se presenta en la TABLA 17.

Tabla 17. Resumen de los Eventos Adversos Serios Emergentes durante el Tratamiento, Durante el Periodo de Tratamiento Doble ciego (Población de Seguridad)

Clase de Sistema y Órgano Término Preferido	50 mg (N=48)	300 mg (N=44)
Sujetos con ≥ 1 TEAE serio	11(23%)	5(11%)
Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático	0	1(2%)
Neutropenia	0	1(2%)
Trastornos Cardíacos	1(2%)	1(2%)
Infarto agudo al miocardio	1(2%)	0
Fibrilación atrial	0	1(2%)
Falla cardíaca congestiva	1(2%)	0
Trastornos Gastrointestinales	1(2%)	0
Íleo	1(2%)	0
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de la Administración	2(4%)	0
Progresión de la enfermedad	1(2%)	0
Muerte repentina	1(2%)	0
Trastornos Hepatobiliales	0	1(2%)
Colecistitis aguda	0	1(2%)
Infecciones e Infestaciones	3(6%)	1(2%)
Neumonía	1(2%)	1(2%)
Neumonía bacteriana	1(2%)	0
Infección viral	1(2%)	0
Lesiones, envenenamiento, y Complicaciones Procedurales	0	1(2%)
Convulsión cerebral	0	1(2%)
Caídas	0	1(2%)
Hematoma subdural	0	1(2%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastinales	5(10%)	2(5%)
Falla respiratoria	4(8%)	1(2%)
Disnea	1(2%)	0
Neumonía de aspiración	0	1(2%)
Embolismo pulmonar	1(2%)	0
Dificultad respiratoria	1(2%)	0

Un sujeto tuvo un AE que fue reportado en el nivel basal del periodo de lavado de placebo (Parte 1, visita de la semana 12) que llevó a abandono prematuro durante el periodo de tratamiento doble ciego y desarrolló neutropenia leve en el Día 17 de la Parte 2, con conteo de neutrófilos de $1.18 \times 10^3/\mu\text{l}$. el investigador consideró el evento como probablemente relacionado con el fármaco del estudio y el fármaco del estudio fue temporalmente discontinuado. El conteo de neutrófilos del sujeto cayó otra vez a 1200 U/L y el fármaco del estudio se discontinuó el Día 17 de la Parte 2.

Tres sujetos tuvieron TEAEs con un resultado de muerte durante el periodo de lavado de placebo. Un total de 12 sujetos tuvieron TEAEs con un resultado de muerte durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta el final del estudio. Enseguida de la terminación de la prueba, se dio seguimiento a los sujetos por el

estado de vida cada 3 meses, hasta el cierre del estudio. Esta información fue obtenida por un profesional de cuidados de la salud vía contacto telefónico o correo electrónico con el sujeto o el cuidador. Seis sujetos adicionales murieron enseguida de la discontinuación del estudio: Excluyendo las muertes de los sujetos, 2 sujetos tuvieron SAEs durante el periodo de lavado de placebo y 17 sujetos tuvieron SAEs durante el estudio del periodo de tratamiento doble ciego. Tres de esos sujetos, 1 en el grupo de 50 mg y 2 en el grupo de 300 mg, tuvieron SAEs durante el periodo de tratamiento doble ciego y posteriormente tuvieron TEAEs con un resultado de muerte. Durante el periodo de lavado de placebo, se observaron aumentos promedio menores en el conteo de neutrófilos en todos los grupos de tratamiento de la Parte 1, excepto el grupo de 50 mg; se observaron aumentos menores de la mediana en todos los grupos de tratamiento de la Parte 1 (TABLA 18).

Tabla 18. Cambios promedio desde el nivel basal hasta la Semana 4 en los valores de conteo de Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$) – Periodo de Lavado de Placebo (Población de Seguridad)

	Fármaco del Estudio Durante la Parte 1 de CL201				Todos los sujetos (N=97)
	Placebo (N=26)	dexpramipexol (dosis diaria total)			
		50 mg (N=22)	150 mg (N=25)	300 mg (N=24)	
Conteo de Neutrófilos (x10 ³ /μL)					
Nivel basal (Parte 1: Semana 12)	(N=24)	(N=21)	(N=23)	(N=24)	(N=92)
Promedio (SD)	4.268(2.1739)	4.539(1.3112)	3.931(1.4130)	3.905 (1.9377)	4.151 (1.7523)
Parte 2: Semana 4	(N=22) ^a	(N=18) ^a	(N=23) ^a	(N=22)	(N=85) ^a
Promedio (SD)	4.498(1.17736)	4.470(1.3436)	4.753(1.5327)	4.112(1.1979)	4.466(1.4839)
Δ del Promedio (SD)	0.215(1.5225)	-0.022 (0.7175)	0.841(1.1854)	0.130(1.3502)	0.312(1.2723)

SD= desviación estándar

a. Solo los sujetos con valores tanto del nivel basal y el nivel post basal se resumen para el cambio desde el nivel basal

La incidencia global de AEs fue similar en los grupos de tratamiento de 50 mg (96%) y 300 mg (93%) durante el periodo de tratamiento doble ciego. Los AEs reportados frecuentemente ($\geq 10\%$ de los sujetos en total) durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28 fueron caídas (24%), debilidad muscular (22%), constipación (21%), hipersecreción salival (14%), depresión (12%), y disnea (12%). La incidencia de AEs específicos fue en general similar en los 2 grupos de tratamiento. La boca seca y el insomnio ocurrieron a una incidencia más alta en el grupo de 300 mg (16% y 14% respectivamente) que en el grupo de 50 mg (2% y 0% respectivamente), en tanto que la debilidad muscular y el edema

periférico ocurrieron a una mayor incidencia en el grupo de 50 mg (25% y 15% respectivamente) que en el grupo de 300 mg (16% y 2% respectivamente).

La incidencia global de AEs considerados por el Investigador como posiblemente o probablemente relacionados con el fármaco del estudio fue de 31% en el grupo de 50 mg y 41% en el grupo de 300 mg. Los AEs más comunes relacionados con el tratamiento en total, incluyeron constipación (5%), dolor de cabeza (5%), y boca seca (4%). Como fue evaluado por el Investigador, la mayoría de los AEs en ambos grupos de tratamiento estaban relacionados con la ALS (50 mg: 85%; 300 mg: 80%). La incidencia de AEs relacionados con la ALS fue similar en general de los 2 grupos de tratamiento. Los AEs más comunes relacionados con la ALS incluyeron caídas (24%), debilidad muscular (23%) e hiposecreción salival (17%).

Durante el periodo de tratamiento doble ciego, la mayoría de los AEs en ambos grupos de tratamiento se consideró por el investigador como de intensidad leve o moderada. Un total de 18 sujetos, 12 en el grupo de 50 mg y 6 en el grupo de 300 mg, tuvieron AEs considerados como de intensidad severa; falla respiratoria, repostada en un total de 5 sujetos, fue el evento severo más común.

Un total de 12 sujetos (7 en el grupo de 50 mg y 5 en el grupo de 300 mg) tuvieron TEAEs con un resultado de muerte durante el periodo de tratamiento doble ciego, hasta el final del estudio. En 8 de los 12 sujetos, la muerte estuvo relacionada con la ALS. En todos excepto 1 sujeto, la muerte fue considerada como no relacionada o probablemente relacionada con el fármaco del estudio. En un sujeto, el AE de muerte súbita fue considerado posiblemente relacionado con el fármaco del estudio. Seis sujetos adicionales murieron enseguida de la discontinuación del estudio. Todos los 6 sujetos se habían retirado del estudio debido a su incapacidad para viajar y/o el estado funcional de declinación.

Dieciséis sujetos, 11 en el grupo de 50 mg y 5 en el grupo de 300 mg, tuvieron SAEs (incluyendo los 8 sujetos con eventos fatales) hasta la Semana 28, 2 de los cuales se consideraron como posiblemente relacionados con el fármaco del estudio (muerte súbita y neutropenia). Nueve sujetos adicionales (3 en el grupo de

50 mg y 6 en el grupo de 300 mg) tuvieron SAEs hasta el final del estudio, uno de los cuales (pancreatitis en el grupo de 300 mg) se consideró como posiblemente relacionado con el fármaco del estudio. Un sujeto (20 mg) se retiró del tratamiento durante el periodo de tratamiento doble ciego debido al AE de falla respiratoria. Cuatro sujetos adicionales (1 en el grupo de 50 mg, 3 en el grupo de 300 mg) tuvieron AEs que llevaron al abandono prematuro hasta el final del estudio.

Durante el periodo de tratamiento doble ciego, los cambios promedio desde el nivel basal hasta la Semana 28 para los parámetros hematológicos y químicos fueron generalmente pequeños en ambos de los grupos de tratamiento y no se consideraron clínicamente significativos. Solo 1 sujeto (300 mg) tuvo un parámetro hematológico clínicamente significativo, un valor de hemoglobina de 7.9 g/dL, el cual regreso casi a la normalidad en el día 62 (11.0 g/dL). Además, 1 sujeto (300 mg) tuvo neutropenia ($1.18 \times 10^3/\mu\text{L}$) que se notó en el nivel basal del periodo de lavado de placebo, siguió en el periodo doble ciego, y posteriormente llevó al abandono del fármaco del estudio.

Ocho sujetos, 4 en cada grupo de tratamiento, tuvieron anormalidades químicas del suero, que cumplieron los criterios pre-especificados para la significancia clínica potencial durante el periodo de tratamiento doble ciego; 3 sujetos tuvieron elevaciones en ALT ($>3 \times \text{ULN}$), 2 sujetos tuvieron cada uno elevaciones en la glucosa (250 mg/dL) y fosfatasa alcalina ($>1.5 \times \text{ULN}$), 1 sujeto tuvo una elevación del sodio ($>157 \text{ mEq/L}$) y AST ($3 \times \text{ULN}$) y 1 sujeto tuvo un aumento en el calcio ($<7 \text{ mg/dL}$) y potasio ($<2.5 \text{ mEq/L}$). Dieciséis sujetos tuvieron valores elevados de AST o ALT ($>1.5 \times \text{ULN}$) y 3 sujetos tuvieron AST y/o ALT elevados ($>3 \times \text{ULN}$). Cinco de los 16 sujetos con elevaciones en las funciones hepáticas tuvieron valores que se consideraron clínicamente significativos.

Durante el periodo de tratamiento doble ciego, se observaron cambios promedio menores desde el nivel basal en los parámetros de los signos vitales en ambos grupos de tratamiento. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el cambio promedio desde el nivel basal hasta la Semana 28, o el punto final de la Parte 2 en la presión sanguínea sistólica, la presión sanguínea

diastólica, el ritmo respiratorio, el ritmo cardiaco, o la temperatura. La incidencia de anomalías en la presión sanguínea y el pulso que cumplieron los criterios pre-especificados para la significancia clínica potencia fue baja. El cambio potencialmente clínicamente significativo más común fue para la reducción en el peso >7% desde el nivel basal (30 sujetos).

Los cambios menores desde el nivel basal en los parámetros del ECG se observaron en ambos grupos de tratamiento durante el periodo de tratamiento doble ciego, ninguno de los cuales se consideró como clínicamente significativo. No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en la incidencia de anomalías de ECG del nivel post basal que cumplieron el criterio pre-especificado para la significancia clínica potencial. La anomalía de ECG potencialmente clínicamente significativa más común fue el QTcB prolongado, reportado por un total de 9 sujetos (6 en el grupo de 50 mg y 3 en el grupo de 300 mg). De los nueve sujetos con un QTcB prolongado, 2 sujetos, 1 en cada grupo de tratamiento, también tuvo un QTcF prolongado. Un sujeto (300 mg) tuvo intervalos QTcB y QTcF < 500 mseg.

La incidencia de los intervalos QTcB que cumplieron los valores umbral especificados (>450 mseg, >480 mseg, >500 mseg) fue en general similar en los 2 grupos de tratamiento. La incidencia de ECGs con QTcB que aumentaron >30 mseg desde el nivel basal en cualquier visita después del nivel basal fue mayor en el grupo de 300 mg (30%) que en el grupo de 50 mg (7%). Un sujeto (300 mg) tuvo un aumento desde el nivel basal >60 mseg en el intervalo QTcB.

La incidencia de intervalos QTcF que cumplieron con los valores umbrales especificados fue baja en ambos grupos de tratamiento. Dos sujetos en el grupo de 50 mg y 3 sujetos en el grupo de 300 mg tuvieron un intervalo de QTcF >450 mseg en cualquier visita después del nivel basal. Cuatro sujetos en el grupo de 50 mg y 5 sujetos en el grupo de 300 mg tuvieron un aumento desde el nivel basal en QTcF >30 mseg. Ningún sujeto tuvo un aumento desde el nivel basal >60 mseg.

El dextramipexol puede ser útil como agente neuroprotector en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos crónicos y agudos, incluyendo ALS.

Este fue el primer estudio clínico del dextramipexol en los sujetos con ALS. Los sujetos elegibles tenían ≤ 24 meses desde el inicio de los síntomas de la ALS y cumplieron el criterio de clínicamente posible, clínicamente probable – soportado por el laboratorio, clínicamente probable o clínicamente definitivo de El Escorial. La Parte 1 del estudio actual evaluó la seguridad y al tolerabilidad de 3 niveles de dosificación de dextramipexol (50 mg, 150 mg y 300 mg, proporcionados como 25 mg de Q12H, 75 mg de Q12H, y 150 de Q12H, respectivamente) durante las 12 semanas del tratamiento en los sujetos con ALS. Los sujetos que completaron la Parte 1 fueron elegibles para enrolarse en la Parte 2 del estudio. Al inicio de la Parte 2, todos los sujetos participaron en un lavado de placebo de 4 semanas, ciego sencillo, y fueron observados por el síndrome de abstinencia. Enseguida de la terminación del periodo de lavado de placebo, los sujetos fueron asignados al azar otra vez en una manera doble ciego a dosis baja (50 mg, administrado como 25 mg de Q12H) o dosis alta (300 mg, administrados como 150 mg de Q12H), de dextramipexol para recibir tratamiento hasta por 76 semanas. El dextramipexol fue seguro y bien tolerado en los sujetos con ALS durante las 24 semanas del tratamiento activo en las dosis diarias de 50 mg y 300 mg. La mayoría de las muertes (17/21) fueron considerados como relacionados con la ALS.

La mayoría de los AEs en ambos grupo de tratamiento estaban relacionados con la ALS. Los eventos adversos que ocurrieron en al menos 10% de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento fueron caídas, debilidad muscular, constipación, hipersecreción salival, depresión, disnea, disartria, disfagia, dolor de cabeza, boca seca, edema periférico, infección del tracto respiratorio superior, ansiedad, sinusitis, tos, y espasticidad muscular. No se observaron diferencias entre los 2 grupos de tratamiento en la incidencia de los AEs o en la incidencia de anomalías en los signos vitales, los ECG, o de laboratorio, que cumplieron los criterios pre especificados para la significancia clínica potencial. Un sujeto en el grupo de 300 mg se discontinuó durante el periodo de tratamiento doble ciego debido a la neutropenia que fue reportada en la visita de la Semana 12 de la Parte 1, el nivel basal del periodo de lavado del placebo de la Parte 2.

El análisis primario del efecto de tratamiento sobre la pendiente de los puntajes totales de la ALSFRS-R no fue estadísticamente significativo; sin embargo, la pendiente estimada para el grupo de 300 mg (-1.021) se mejoró en 20% con relación a la pendiente estimada para el grupo de 50 mg (-1.283). De acuerdo con una investigación reciente de los médicos especialistas en ALS, una reducción de la declinación de ALSFRS-R de 25% se considera como clínicamente significativa. La mejoría en la declinación funcional observada para el grupo de 300 mg en comparación con el grupo de 50 mg, estuvo caso a un nivel que se considera por los médicos especialistas de ALS como efecto del tratamiento clínicamente significativo. Además, en cada evaluación entre las Semanas 32 y 52, las reducciones promedio en los puntales totales de la ALSFRS-R fueron menores en el grupo de 300 mg que en el grupo de 50 mg.

Para comparar los resultados clínicos globales entre los 2 grupos de tratamiento, se llevó a cabo una prueba de joint-rank (prueba de Gehan Wilcoxon generalizada) de los datos de supervivencia y ALSFRS-R. Los resultados de esta prueba demostraron una diferencia estadísticamente significativa que favorece al grupo de 300 mg hasta la Semana 28 ($p= 0.046$). Como un medio alternativo para ajustar el análisis funcional para el impacto de los resultados de muerte en cada grupo de tratamiento, el modelo lineal de efectos mixtos para las pendientes de los puntales totales de la ALSFRS-R se corrió sobre un conjunto de datos para el cual, el primer puntaje post-mortem fue imputado como 0 para los sujetos que murieron durante el estudio. Debido a un gran desequilibrio en las muertes durante el periodo de tratamiento doble ciego aleatorizado (a favor del grupo de 300 mg), el impacto resultante sobre las pendientes de los 2 grupos fue de -2.05 en el grupo de 50 mg versus -1.19 en el grupo de 300 mg, una reducción en la declinación de 42% ($p= 0.018$)

El cambio promedio desde el nivel basal hasta la Semana 28 en la capacidad vital de pie, fue de -12.4% en el grupo de 50 mg y -15.1% en el grupo de 300 mg, las medianas de los cambios fueron de -10.4% y -11.5% respectivamente. Los estimados de la pendiente para la capacidad vital para los grupos de 30 mg y

300 mg durante el periodo de tratamiento doble ciego hasta la Semana 28 fueron -2,452 y -3.067 (sin ajuste), respectivamente, y -4.17 y -3.42 (ajustado por las muertes hasta la Semana 28) respectivamente. Para las pendientes de la capacidad vital ajustada, la pendiente del grupo de 300 mg se atenuó en 18% con relación a la pendiente del grupo de 50 mg, demostrando la mejoría en la declinación funcional entre los sujetos en el grupo de 300 mg. No se notaron efectos del tratamiento en los puntajes de McGill SIS.

Los resultados de este estudio demuestran que el dexpramipexol es seguro y bien tolerado en los sujetos con ALS hasta un año de tratamiento a dosis de 50 mg y 300 mg por día. Los descubrimientos sugieren que el dexpramipexol puede detener la declinación funcional en la ALS, cuando se mide por la ALSFRS-R y la capacidad vital.

EJEMPLO 4

La seguridad, la tolerabilidad, y la farmacocinética del dexpramipexol (dexpramipexol) en sujetos adultos saludables. Se llevaron a cabo dos estudios de Fase 1 para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética (PK) de dosis individuales y múltiples de dexpramipexol en 54 adultos masculinos y femeninos saludables. El efecto del elemento sobre la PK de dosis individual también se evaluó. Dosis individuales (50 mg, 150 mg, ó 300 mg) y dosis múltiples (50 mg BID, 100 mg BID, ó 150 mg BID) de dexpramipexol durante 4.5 días fueron seguras y bien toleradas. El dexpramipexol se absorbió rápidamente, con T_{max} que varía desde 1.75 horas a 2.58 horas, $t_{1/2}$ que varía desde 6.40 horas a 8.05 horas en ayuno, y se elimina en su mayor parte en la orina como el fármaco principal sin cambio (84-90% de la dosis). El alimento no tuvo efecto sobre la PK de las dosis individuales de dexpramipexol. Estos descubrimientos soportan el desarrollo en curso del dexpramipexol para el tratamiento de la ALS y otras evaluaciones del potencial terapéutico del compuesto en otras enfermedades neurodegenerativas.

Se enrolaron un total de 54 sujetos (30 sujetos en el estudio CL001 y 24 sujetos en el Estudio CL002). Sujetos masculinos y femeninos, no fumadores, saludables, de 30 a 60 años de edad, inclusive, con descubrimientos de

electrocardiograma (ECG y exámenes físicos normales o clínicamente aceptables, presión sanguínea sistólica (90 a 140 mmHg) y diastólica (50 a 90 mmHg), y ritmo cardíaco en reposo (50 a 100 bpm) quienes estaban dispuestos a proporcionar un consentimiento informado por escrito y formado, fueron elegibles para el enrolamiento. Los voluntarios femeninos no debían tener probabilidad para quedar embarazadas con resultados negativos de la prueba de embarazo, en las evaluaciones y los chequeos clínicos. Los sujetos con cualquier historial de enfermedades neurodegenerativas fueron excluidos. Se prohibió el uso de medicamentos de venta sin receta médica en un periodo de 7 días antes del enrolamiento o los medicamentos de prescripción de un periodo de 12 semanas antes del enrolamiento. Los sujetos con exposición previa al dextramipexol, a cualquier otro producto farmacológico que contenga dextramipexol, o a cualquier agonista de dopamina, incluyendo pramipexol, se excluyeron.

Ambos estudios fueron estudios de centro único, de dosis ascendente, controlado por placebo, doble ciego, asignado al azar, para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, y la PK del dextramipexol. En el primer estudio los sujetos se enrolaron en 3 paneles controlados por placebo, doble ciego, sucesivos, de 8 sujetos (n=6 activos, n=2 placebo por panel). Enseguida de la terminación del tercer panel, un panel adicional de 6 sujetos se enroló para llevar a cabo una evaluación preliminar del efecto de la comida sobre la absorción del dextramipexol. Los sujetos se asignaron al azar para recibir 50 mg de dextramipexol o placebo en el Panel 1, 150 mg de dextramipexol o placebo en el Panel 2, y 300 mg de dextramipexol o placebo en el Panel 3. Los sujetos en el Panel 4 recibieron una dosis única de 150 mg de dextramipexol 30 minutos después de comenzar un desayuno alto en grasas/ con alto contenido calórico, estándar.

En el segundo estudio, los sujetos fueron enrolados en 3 paneles sucesivos, controlados por placebo, doble ciego, de 8 sujetos (n=6 activos, n=2 placebo por panel). Los sujetos en todos los paneles fueron asignados al azar para recibir una dosis única del fármaco activo o placebo en el día 1, después de lo cual, estos comenzaron un régimen de dosificación dos veces al día (cada 12 horas)

En el segundo estudio, las muestras de sangre para medir las concentraciones de plasma del dextramipexol se obtuvieron en el Día 1 el Día 7 antes de la dosis (0 horas), a los 15, 30, y 45 minutos después de la dosis, a las 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 y 48 horas después de la dosis, antes de la mañana de la dosis en los Días 5 y 6, y en el Día 10 a las 72 horas después de la dosis final. Las muestras de orina para la evolución de la PK se recolectaron antes de la dosis (0 horas) en el día 7 y durante los siguientes intervalos después de la dosis: 0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-10, y 10-12 horas. En ambos estudios, se intentó una recolección completa para cada intervalo de muestras de la orina.

Las muestras se recolectaron en un Vacutainer® de ácido dipotásico etilendiamintetraacético (K_2 -EDTA) de 10 ml vía una cánula intravenosa periférica permanente o por venopunción directa. En un periodo de 15 minutos de la recolección, las muestras se sometieron a centrifugación a 3000 rpm por 10 minutos a 4°C. Después de la centrifugación, el plasma se dividió en 2 alícuotas de al menos 1.5 ml cada una, se colocaron en recipientes de polipropileno, se congelaron, y se almacenaron a -20°C hasta que estas se embarcaron para el análisis.

La orina recolectada en cada intervalo se mezcló bien, se registró el pH, se registró el volumen total (o el peso y la gravedad específica), y se recolectaron 2 alícuotas de 20 ml cada una, en recipientes de polipropileno y se almacenaron a -20°C hasta que estas se embarcaron en congelación sobre hielo seco en 2 embarques separados por grupo (1 conjunto de alícuotas por embarque) a Eurofins AvTech Laboratories Inc. (Kalamazoo, MI) para el análisis bioanalítico.

Las concentraciones en orina y plasma se midieron usando los métodos validados de cromatografía/espectrometría de masas/espectrometría de masas (C/MS/MS). Para el primer estudio, los límites inferiores de la cuantificación para dextramipexol fueron de 20 ng/mL en el plasma y 0.1 µg/mL en la orina. Los coeficientes de variación (CV) inter e intra-día fueron de 7% a 8% y 1% a 17% respectivamente para el plasma. Los CVs correspondientes para la orina fueron de 55 a 7% y 0% a 7%. Para el segundo estudio, los límites inferiores de cuantificación para el dextramipexol fueron de 2 ng/mL en el plasma y 0.1 µg/mL en la orina. Los

coeficientes de variación (CV) inter e intra-día fueron de 55 a 11% y 1% a 8% respectivamente, para el plasma y 6% a 10% y 0% a 7% respectivamente para la orina. El procedimiento analítico para el análisis de las muestras de plasma usó una alícuota de 100 μL de K_2EDTA de plasma humano. La muestra de plasma se suplementó con 20 μL de solución estándar interna de trabajo y 20 μL de agua tipo 1 para muestras del sujeto y QCs y 20 μL de la solución estándar intermedia apropiada para los estándares. Cien microlitos (100 μL) de solución de hidróxido de amonio al 50% se agregaron a la muestra, seguidos por mezclado vorticial. Un mililitro (1 mL) de terbutil metil éter se agregó entonces y la muestra se sometió a agitación vorticial para extraer el analito y el estándar interno en la capa orgánica, seguida por la separación usando congelación instantánea. La capa orgánica se decantó, se evaporó a sequedad, y la muestra se reconstituyó con 0.5 mL de solución de reconstitución (0,15 de hidróxido de amonio en metanol 50:50; agua tipo 1 (v/v/v)). Una alícuota de 10 μL de esta muestra reconstituida se inyectó en un sistema LC/MS/MS para el análisis. Las transiciones MS/MS monitoreadas fueron 212.1 m/z a 1531.1 m/z para el dexpramipexol y 219.2 m/z a 111.2 m/z para el estándar interno, D7-pramipexol. La curva de calibración fue lineal entre 1 y 2,000 ng/mL para el dexpramipexol usando una regresión lineal ponderada de la curva estándar. El procedimiento analítico para el análisis de las muestras de orina fue esencialmente similar al procedimiento el plasma.

Para ambos estudios, se estimaron los siguientes parámetros PK del plasma individual y los datos de concentración usando el análisis no compartimental: concentración máxima en el plasma (C_{max}), tiempo a la C_{max} (T_{max}) área bajo la curva desde el tiempo cero al tiempo final con una concentración por arriba del límite de cuantificación (AUC_{0-t}), área bajo la curva desde cero a infinito (AUC_{inf}), área bajo la curva sobre el intervalo de dosificación en el Día 7 (AUC_{0-12}) para el estudio de las dosis múltiples la constante de velocidad de eliminación (λ_z), vida media ($t_{1/2}$), la cantidad excretada en la orina (U_e), la fracción excretada sin cambio en la orina (F_e), la depuración renal (Cl_r) la depuración oral (CL/F), y el

volumen oral de distribución (V_z/F). Las concentraciones en el plasma, las excreciones urinarias, y los parámetros PK se resumen por nivel de dosificación usando la estadística descriptiva.

En ambos estudios, se evaluó la seguridad por medio de mediciones periódicas de los signos vitales, ECG de 12 derivaciones, exámenes físicos, parámetros de laboratorio clínico, y reportes de los eventos adversos. Los signos vitales del nivel basal y los cambios desde el nivel basal se resumen con estadística descriptiva por posición del cuerpo (supino y de pie), el nivel de dosificación, y el punto de tiempo. Adicionalmente, el número de sujetos con aumentos o reducciones sustanciales en la presión sanguínea (>20 mmHg) y el ritmo cardíaco (>15 bpm) se tabularon por nivel de dosificación y visita. La media aritmética de 3 lecturas de presión sanguínea y ritmo cardíaco en cada visita/posición se usaron para el análisis. El desplazamiento desde el nivel basal para los resultados de los exámenes físicos se tabularon por sistema corporal, visita, y nivel de dosificación. Los descubrimientos globales de ECG se resumen usando una tabla de desplazamiento que compara las visitas después del nivel basal a nivel basal. Los parámetros de laboratorio se resumen en cada punto de tiempo, incluyendo los cambios desde el nivel basal por nivel de dosificación. Además, los valores anormales fuera de los rangos se marcaron. Todos los datos de seguridad se resumieron con estadística descriptiva por grupo de dosificación.

En el primer estudio, los sujetos permanecieron en la clínica por 72 horas después de la dosificación, tiempo durante el cual, estos se monitorearon por la seguridad y la tolerabilidad, y después regresaron a la clínica por una breve visita de seguimiento 7 días después de la dosis, para evaluaciones clínicas y de laboratorio. En el segundo estudio, las evaluaciones al final de tratamiento se llevaron a cabo el Día 9, aproximadamente 48 horas después de la dosis final, y los sujetos fueron dados de alta de la clínica para una visita externa el Día 10 y una visita de seguimiento el día 14.

En ambos estudios, los análisis de los datos de concentración en plasma y orina para el dextramipexol después de la administración oral, indicaron una

comenzando en la mañana del día 3. El panel 1 asignó al azar a los sujetos que recibieron ya sea 50 mg de dextramipexol o placebo el Día 1, seguido por 50 mg de dosis de placebo dos veces al día el Día 3 hasta el día 6 con una dosis final en la mañana del día 7. El mismo programa de dosificación se aplicó a los sujetos asignados al azar al Panel 2 (100 mg de dextramipexol dos veces al día) y al Panel 3 (150 mg de dextramipexol dos veces al día).

En ambos estudios, el dextramipexol (>99.95% de pureza enantiomérico) se suministró como la sustancia farmacológica pura (sin excipientes) en cápsulas de gelatina rígida. Las cápsulas de placebo correspondientes contenían pesos equivalentes de celulosa microcristalina. Las cápsulas se administraron oralmente con agua. Un factor de ajuste de la pureza de 1.06 se usó para el peso del agua (monohidrato) en la forma de sal de la sustancia farmacológica dextramipexol. Se requirió que las cohortes en ayunos permanecieran en ayuno durante toda la noche por un mínimo de 10 horas antes de la administración de la dosis. Se requirió que los sujetos en la cohorte de alimentación permanecieran en ayuno durante toda la noche por un mínimo de 10 horas antes de la administración de la dosis, con excepción de los alimentos con alto contenido de grasa/con alto contenido calórico, se administró 30 minutos antes de la administración del fármaco. Los paneles de dosis ascendente se enrollaron secuencialmente, con al menos 96 horas y 72 horas que separan el inicio de cada panel en los estudios de dosis individual y de dosis múltiples, respectivamente. Todos los datos de seguridad disponibles se revisaron bajo condiciones cegadas para monitorear los eventos de seguridad o de tolerabilidad serios antes de proceder con el escalamiento de la dosis.

En las primeras muestras de sangre para medir las concentraciones de plasma de dextramipexol se obtuvieron antes de la dosis (0 horas) a, los 15, 30 y 45 minutos después de la dosis, y a las 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, y 72 horas después de la dosis. Se obtuvieron muestras urinarias para el análisis de las concentraciones de dextramipexol antes de la dosificación y a intervalos reunidos de 0-2, 2-4, 4-8, -12, 12-24, 24-26, 36-48, y 48-72 horas después de la dosificación.

absorción rápida y PK lineal sobre todos los intervalos de dosis y tiempo evaluados. Los valores promedio para C_{max} , AUC_{0-t} , y AUC_{inf} aumentaron en una manera proporcional a la dosis. De T_{max} el cual varía de 1.75 a 2.58 horas, y $t_{1/2}$ el cual varía de 6.40 horas a 8.05 horas bajo condiciones en ayuno, fueron independientes de la dosis.

Un resumen de los parámetros PK en el primer estudio se presenta en la TABLA 19. La administración oral de 50 mg, 150 mg y 300 mg de dexpramipexol indica PK lineal sobre el rango de dosificación (FIG. 21). La $t_{1/2}$ de eliminación varía de 6.40 horas a 6.96 horas bajo condiciones en ayuno. Aproximadamente, 90% de la dosis se recuperó como el fármaco principal sin cambio en la orina, y la depuración renal fue 4 a 50 veces mayor que la filtración glomerular, los cual es consistente con la secreción activa. La comida no afectó la absorción o la eliminación del dexpramipexol (FIG. 22).

Tabla 19 Resumen de los Parámetros Farmacocinéticas para el Dexpramipexol después de la Administración Oral de dosis Individuales de 50 mg, 150 mg y 300 mg, a Sujetos Adultos en Ayuno y 150 mg en Condiciones de Alimentación

Parámetro PK	Dexpramipexol (en ayuno)			Dexpramipexol (alimentación)
	50 mg (N=6)	150 mg (N=6)	300 mg (N=6)	150 mg (N=6)
Promedio±SD	Promedio±SD	Promedio±SD	Promedio±SD	Promedio±SD
C_{max} (ng/mL)	125±22.0	360±60.4	781±158	315±61.6
T_{max} (h) ^a	2.04	2.04	1.98	2.58
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	989±295	3360±780 (N=5)	8340±3203	3080±934
λ_z (h ⁻¹)	0.1064±0.0171	0.1001±0.0087 (N=5)	0.1151±0.0309	0.1144±0.0259
$t_{1/2}$ (h)	6.65±1.07	6.96±0.56 (N=5)	6.40±1.73	6.33±1.49
CL/F (mL/min)	527±135	524±146 (N=5)	492±194	581±127
Vz/F (L)	294±46.2	311±68.4	258±73.5	308±55.9
Ue (mg)	35.3±5.19	74.8±50.17	198±28.0	96.9±4.71
Fe (%dosis)	94.7±13.9	66.9±44.8	88.3±12.5	86.6±4.21
CLr (mL/min)	628±149	385±236.5	441±159	559±140

PK= farmacocinética; SD= desviación estándar
a- Mediana en lugar de promedio ±SD, reportada para Tmax

Un resumen de los parámetros PK el día 7 del segundo estudio se presenta en la Tabla 20. La administración oral de dosis únicas de 50 mg, 100 mg, y 150 mg de dexpramipexol el día 1, dosis dos veces al día los Días 3 al 6, y una dosis individual el día 7, indican PK lineal sobre el rango de dosificación (FIG. 23). La

acumulación de dextramipexol en 1.2 veces a 1.4 veces fue consistente con el $t_{1/2}$ y el intervalo de osificación y apoya además la linealidad de la PK. El $t_{1/2}$ de eliminación en estado permanente (Día 7) en ayuno varía de 6.87 horas a 8.05 horas y aproximadamente 84% de la dosis se recuperó en la orina como el fármaco principal sin cambio a través del periodo de dosificación en estado permanente de 12 horas. La depuración renal fue mayor que la velocidad de filtración glomerular, otra vez consistente con la secreción activa, y no parece estar saturado a las dosis administradas.

Tabla 20. Resumen de los Parámetros Farmacocinéticas para el Dexpramipexol después de la Administración Oral de dosis Individuales de 50 mg, 150 mg y 300 mg, a Sujetos Adultos en Ayuno y 150 mg en Condiciones de Alimentación

	Dexpramipexol (en ayuno)		
	50 mg Dos Veces al Día (N=6)	100 mg Dos Veces al Día (N=6)	150 mg Dos Veces al Día (N=6)
Parámetro PK	Promedio±SD	Promedio±SD	Promedio±SD
Cmax (ng/mL)	191±20.9	306±54.8	479±74.6
Tmax (h) ^a	1.75	2.02	2.18
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	1449±221	2467±304	3749±575
λz(h ⁻¹)	0.1039±0.0193	0.0893±0.0117	0.0895±0.0184
t½ (h)	6.87±1.29	7.89±1.19	8.05±1.80
CL/F (mL/min)	437±60.8	510±57.4	507±74.1
Vz/F (L)	255±24.0	348±61.7	349±75.8
		(n=4)	(n=5)
Ue (mg)	32.5±3.82	56.3±2.62	100.3±8.76
		(n=4)	(n=5)
Fe (%dosis)	87.2±10.26	75.5±3.51	89.6±7.83
		(n=4)	(n=5)
CLr (mL/min)	385±90.3	382±62.7	451±102.2

PK= farmacocinética; SD= desviación estándar
a- Mediana en lugar de promedio ±SD, reportada para Tmax

No se reportaron eventos adversos serios que llevaran al abandono prematuro en cualquier estudio. El perfil de eventos adversos en cada grupo de dosificación activo fue similar a aquel en el grupo del placebo. El evento adverso reportado as frecuentemente fue el mareo (3 sujetos del grupo de placebo, 3 sujetos del grupo de dextramipexol) en el primer estudio y dolor de cabeza (1 sujeto en el grupo de placebo, 5 sujetos en el grupo de dextramipexol) en el segundo estudio. Todos los eventos adversos fueron de intensidad leve excepto por un sujeto en el grupo de 150 mg de dextramipexol del primer estudio, quién reportó nausea moderada y vomito y dolor de cabeza severo el día de la dosificación-

No hubo evidencia de un efecto global del fármaco o un efecto del fármaco

dependiente de la dosis sobre los signos vitales (presión sanguínea y ritmo cardíaco en posición supina y de pie, cambio de postura en la presión sanguínea o el ritmo cardíaco), exámenes físicos, evaluaciones de ECG, o parámetros de hematología y análisis urinarios en cualquier estudio. La ausencia de los efectos de la administración oral de dextramipexol sobre la diferencia entre las presiones sanguíneas en posición supina y de pie en el Día 7 del Estudio CL002 se muestra en la FIG. 24. En el primer estudio, se reportaron elevaciones potencialmente clínicamente significativas en los triglicéridos en 2 sujetos del grupo de dextramipexol en el Día 7; sin embargo, ambos sujetos tenían triglicéridos elevados en el nivel basal. Uno de estos sujetos también tuvo una elevación potencialmente clínicamente significativa en la creatinina en el suero en el Día 7 que regresó dentro del rango normal tras la repetición de la prueba en el Día 19.

La necesidad médica no satisfecha en el tratamiento de la ALS es muy alta y se requieren urgentemente nuevos tratamientos efectivos. El dextramipexol, administrado como una sustancia farmacológica quiralmente muy pura, es un nuevo amino-benzotiazol promisorio que está siendo desarrollado para el tratamiento de la ALS. Los estudios preclínicos han demostrado que el dextramipexol y su enantiómero pramipexol son igualmente neuroprotectores, pero, a diferencia del pramipexol, el dextramipexol no es un agonista clínicamente relevante, y por lo tanto, puede ser administrado a niveles mucho más altos que pueden optimizar sus propiedades neuroprotectores en ausencia de efectos secundarios limitantes de la dosis. Los mecanismos de acción propuestos del pramipexol que pueden llevar a la neuroprotección involucran mecanismos antiapoptóticos, antioxidantes, y antitóxicos, así como la inducción de factores neurotróficos. Aunque estas pueden ser propiedades relevantes farmacodinámicamente del dextramipexol, los estudios recientes han demostrado de forma importante que el dextramipexol aumenta la eficiencia bioenergética en las mitocondrias estresadas.

En los presentes estudios, la administración oral del dextramipexol en dosis individuales de hasta 300 mg y en dosis múltiples de 150 mg dos veces al día por 4½ días fue segura y bien tolerada. No hubo evidencia de efectos clínicamente

significativos del dextramipexol sobre el ritmo cardiaco o la presión sanguínea y no se observó evidencia de hipotensión ortostática. Específicamente, no se observaron efectos secundarios limitantes de la dosis, relacionados con el efecto dopaminérgico, enseguida de las dosis individuales de dextramipexol hasta de 300 mg y de dosis múltiples de hasta 159 mg dos veces al día.

El dextramipexol fue bien absorbido después de la administración oral, con concentraciones máximas observadas después de 2 horas de la dosificación. El dextramipexol ha demostrado PK lineal sobre el rango de dosis estudiado y se eliminó casi completamente de la orina como el fármaco principal sin cambio (84-90% de la dosis). La absorción de la dosis individual no fue afectada por la administración de alimentos con alto contenido de grasa/de alto contenido calórico.

Aunque no es un objetivo específico de estos estudios de la Fase 1, se determinó que el dextramipexol, a las dosis examinadas, carece de actividad dopaminérgica clínicamente relevante, en contraste marcado con su enantiómero, el pramipexol. La dosis unitaria de dextramipexol administrada en estos estudios (300 mg) fue 2400 veces más alta que la dosis unitaria inicial segura recomendada de pramipexol (0.125 mg) y 67 veces mayor que la dosis diaria recomendada (4.5 mg/día) de pramipexol en los pacientes con la enfermedad de Parkinson, una dosis de pramipexol la cual solo puede ser alcanzada enseguida de un periodo de siete semanas de titulación de la dosis gradual.

Los resultados de PK y de seguridad de estos 2 estudios clínico de la Fase 1 apoyan el desarrollo continuo del dextramipexol como un tratamiento para la ALS y potencialmente otras enfermedades neurodegenerativas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) en un paciente, caracterizado porque comprende:

administrar al paciente una cantidad efectiva de (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol más o menos quiralmente puro o las sales del mismo aceptables farmacéuticamente.

2. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el tratamiento comprende detener la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), reducir la intensidad de los síntomas asociados con la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), reducir el inicio de los síntomas asociados con la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), reducir la pérdida de peso asociada con la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), revertir la pérdida de peso asociada con la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), retardar la mortalidad, y combinaciones de los mismos.

3. El método de la reivindicación 2, caracterizado porque los síntomas asociados con la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) se seleccionan del grupo que consiste de, función motriz fina, función motriz gruesa, la función respiratoria, y combinaciones de los mismos.

4. El método de la reivindicación 2, caracterizado porque los síntomas asociados con la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) se seleccionan del grupo que consiste de la marcha, el habla, la alimentación, la deglución, subir escaleras, cortar la comida, voltearse en la cama, la salivación, el vestido, el mantenimiento de la higiene, la respiración, disnea, ortopnea, insuficiencia respiratoria, y combinaciones de los mismos.

5. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad efectiva es desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por día.

6. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad efectiva es desde aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg por día.

7. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad efectiva es desde aproximadamente 300 mg o más por día.

8. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque, la administración

comprende administrar una dosis igual a aproximadamente la mitad de la dosis diaria, dos veces al día.

9. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque, la administración comprende una dosis igual a aproximadamente la mitad de una dosis diaria cada 12 horas.

10. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque, la administración comprende administrar una dosis igual a aproximadamente un cuarto de una dosis diaria cuatro veces al día.

11. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la administración comprende administrar aproximadamente 150 mg dos veces al día.

12. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la administración comprende administrar aproximadamente 75 mg cuatro veces al día.

13. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el método se lleva a cabo por un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste de al menos aproximadamente 12 semanas, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 1 año, al menos aproximadamente 2 años, al menos aproximadamente 3 años, al menos aproximadamente 4 años, al menos aproximadamente 5 años, al menos aproximadamente 10 años, y hasta que el paciente muera.

14. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el método se lleva a cabo al menos diariamente por una cantidad de tiempo indefinida.

15. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende administrar uno o más tratamientos de ALS distintos simultáneamente o concurrentemente con la administración del (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-((propilamino)benzotiazol más o menos quiralmente puro o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

16. El método de la reivindicación 15, caracterizado porque el uno o más tratamientos distintos del ALS incluyen el riluzol.

17. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el paciente comenzó a exhibir los síntomas de la ALS menos aproximadamente dos años antes

de comenzar la administración de (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol o de la sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

18. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el paciente comenzó a exhibir los síntomas de ALS al menos más de dos años antes de comenzar la administración del (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol o de la sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

19. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el paciente exhibe más de 20% de mejoría en el puntaje de la Escala de Calificación Funcional de ALS, Revisada (ALSFRS-R) cuando se compara con el nivel basal.

20. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el paciente exhibe más de 30% de mejoría en el puntaje de la Escala de Calificación Funcional de ALS, Revisada (ALSFRS-R) cuando se compara con el nivel basal.

21. El método de cualquier de las reivindicaciones 25 o 26, caracterizado porque la mejoría es aparente en un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste de menos de aproximadamente 9 meses, menos de aproximadamente 6 meses, menos de aproximadamente 3 meses, y menos de aproximadamente 1 mes.

22. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la administración de (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol más o menos quiralmente puro o de la sal del mismo aceptable farmacéuticamente resulta en la detención de la velocidad de pérdida de la función motriz fina en el paciente.

23. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además, administrar una dosis diaria mayor que una cantidad efectiva, por un periodo de tiempo antes de administrar una cantidad efectiva de (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol más o menos quiralmente puro o de la sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

24. El método de la reivindicación 23, caracterizado porque más de una cantidad efectiva es más que 150 mg.

25. El método de la reivindicación 23, caracterizado porque más que una cantidad efectiva es más que 300 mg.

26. El método de la reivindicación 23, caracterizado porque el periodo de

tiempo antes de administrar una cantidad efectiva es desde aproximadamente 1 semana a aproximadamente 12 semanas.

27. El método de la reivindicación 23, caracterizado porque el periodo de tiempo antes de administrar una cantidad efectiva es desde aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 6 semanas.

28. El método de la reivindicación 23, caracterizado porque la administración de una cantidad efectiva de (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol más o menos quiralmente puro o de una sal del mismo aceptable farmacéuticamente se lleva a cabo de forma indefinida.

29. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad efectiva del (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol más o menos quiralmente puro o de la sal del mismo aceptable farmacéuticamente se administra en una dosis inicial y cada administración después.

30. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la dosificación logra una AUC_{0-12} (h x ng/mL) en estado permanente, dependiente de la dosis, seleccionada del grupo que consiste de 836 ± 234 para una cantidad efectiva de 50 mg, 2803 ± 1635 para una cantidad efectiva de 150 mg, y 6004 ± 2700 para una cantidad efectiva de 300 mg.

31. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad efectiva comprende una dosis diaria estable.

32. El método de la reivindicación 31, caracterizado porque la dosis diaria estable comprende desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg de (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol más o menos quiralmente puro, o la sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

33. El método de la reivindicación 31, caracterizado porque la dosis diaria estable comprende 1 a 5 dosis unitarias por día.

34. El método de la reivindicación 33, caracterizado porque cada dosis unitaria es una dosis unitaria sólida.

35. El método de la reivindicación 31, caracterizado porque la administración comprende administrar una dosis unitaria dos veces por día en

donde cada dosis unitaria es igual a aproximadamente la mitad de la dosis diaria estable.

36. El método de la reivindicación 31, caracterizado porque la administración comprende administrar una dosis unitaria cada 12 horas, en donde cada dosis unitaria es igual a aproximadamente la mitad de la dosis diaria estable.

37. El método de la reivindicación 31, caracterizado porque la administración comprende administrar una dosis unitaria cuatro veces al día, en donde cada dosis unitaria es igual a aproximadamente un cuarto de la dosis diaria estable.

38. El método de la reivindicación 31, caracterizado porque la administración comprende administrar dos dosis unitarias en donde cada dosis unitaria es de aproximadamente 150 mg, dos veces al día.

39. El método de la reivindicación 31, caracterizado porque la administración comprende administrar cuatro dosis unitarias, en donde cada dosis unitaria es de aproximadamente 75 mg, cuatro veces al día.

40. El método de la reivindicación 31, caracterizado porque la administración de una dosis diaria estable de (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol más o menos quiralmente puro o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente se lleva a cabo durante al menos aproximadamente 12 semanas.

41. El método de la reivindicación 39, caracterizado porque la administración de una dosis diaria estable de (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol más o menos quiralmente puro, o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, se lleva a cabo durante una cantidad de tiempo indefinida.

42. El método de la reivindicación 31, caracterizado porque la dosis diaria estable es consistente durante todo un régimen de tratamiento.

43. El método de la reivindicación 31, caracterizado porque una dosis diaria inicial se igual a cada dosis diaria posterior.

44. El método de la reivindicación 31, caracterizado porque no hay titulación

antes de la administración de la dosis diaria estable.

45. El método de la reivindicación 31, caracterizado porque la administración logra una AUC_{0-12} (h x ng/mL) en estado permanente, dependiente de la dosis, seleccionada del grupo que consiste de 836 ± 234 para una dosis diaria estable de 50 mg, 2803 ± 1635 para una dosis diaria estable de 150 mg, o 6004 ± 2700 para una dosis diaria estable de 300 mg.

46. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además monitorear al paciente.

47. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además, monitorear al paciente por al neutropenia.

48. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además, monitorear el puntaje de la escala ALSFRS-R para el paciente.

49. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende monitorear la función de motricidad fina, la función de motricidad gruesa, la función bulbar, la función respiratoria, y combinaciones de los mismos, de los pacientes.

50. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además, monitorear el comportamiento seleccionado del grupo que consiste de la deglución, la escritura, el habla, la habilidad para caminar, la habilidad para subir escaleras, la habilidad para vestirse, la habilidad para mantener la higiene, y combinaciones de los mismos.

51. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además, programar una visita al médico cada 6 meses durante al menos 12 meses.

52. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el paciente está predispuesto a la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y no está exhibiendo los síntomas de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

53. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además, administrar (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol más o menos quiralmente puro o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, a los miembros de la familia del paciente.

54. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el tratamiento comprende administrar el (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol más o menos quiralmente puro o la sal del mismo aceptable farmacéuticamente a un paciente que no exhibe los síntomas de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

55. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el tratamiento comprende administrar el (6R)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol más o menos quiralmente puro o la sal del mismo aceptable farmacéuticamente a un paciente que está predispuesto a la esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

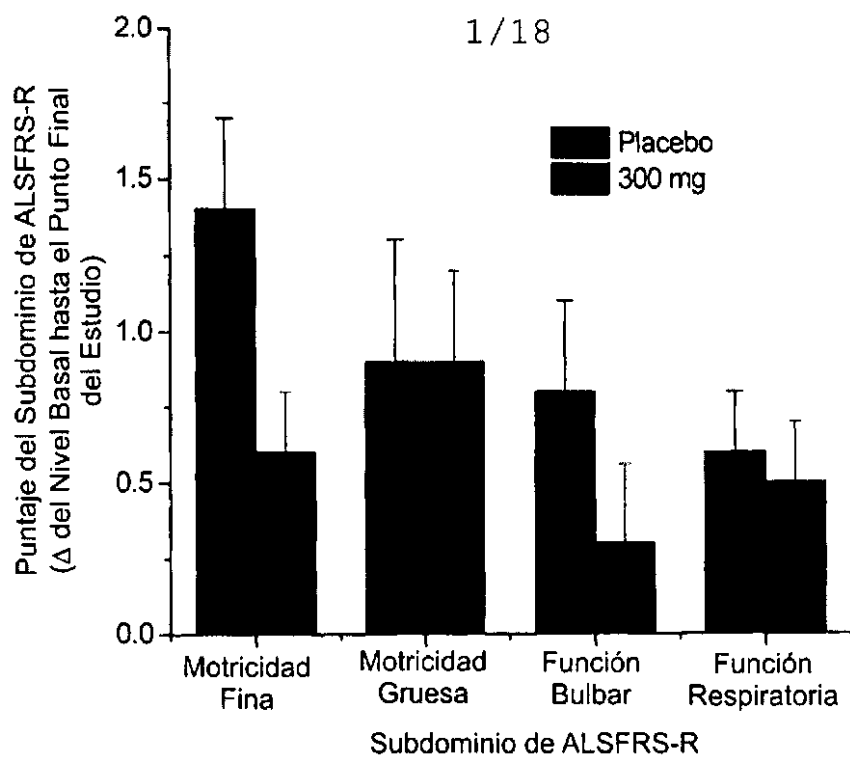


FIG. 1

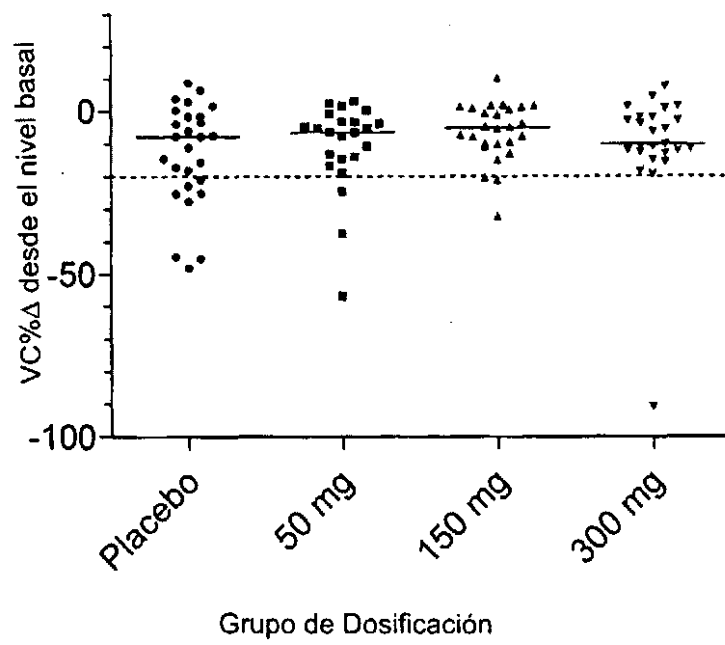


FIG. 2

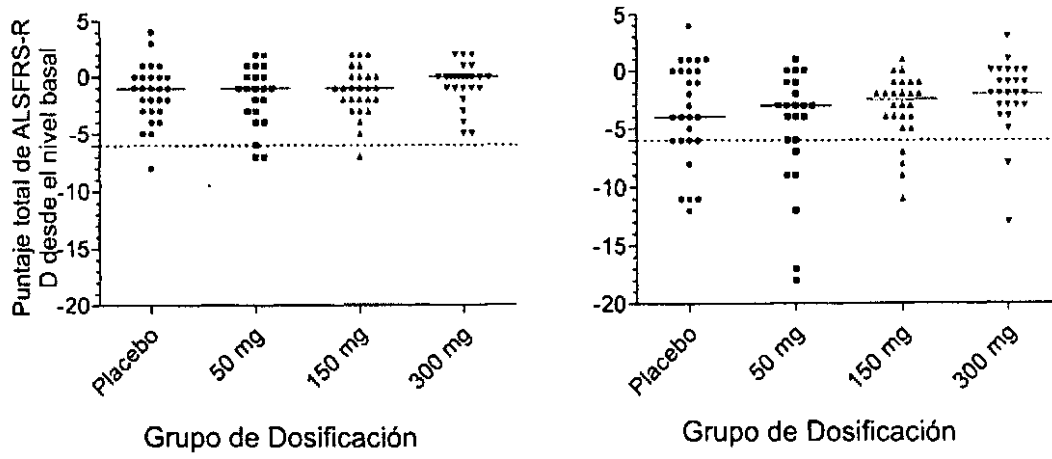


FIG. 3

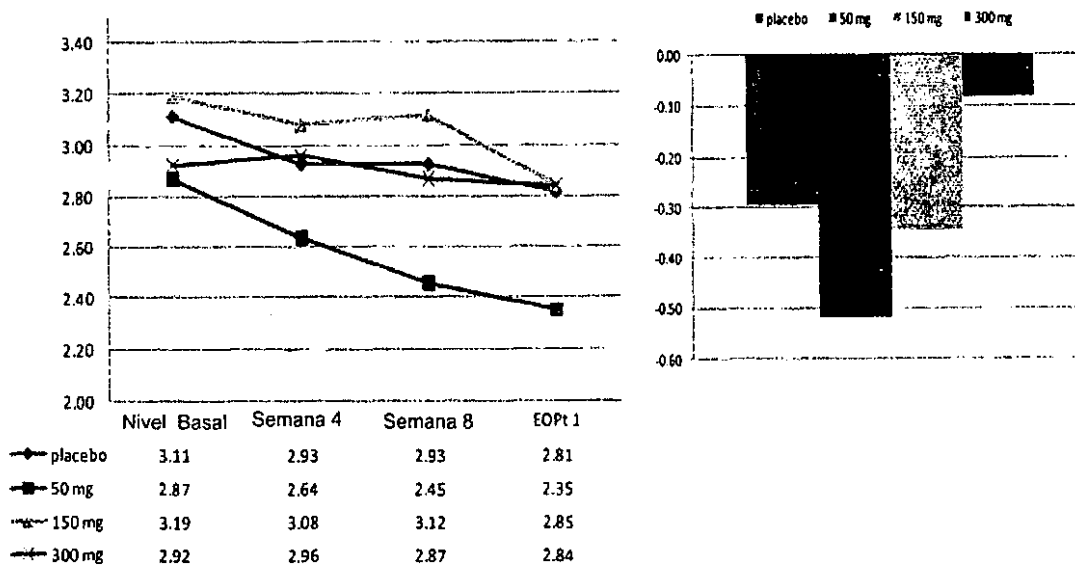


FIG. 4A

3/18

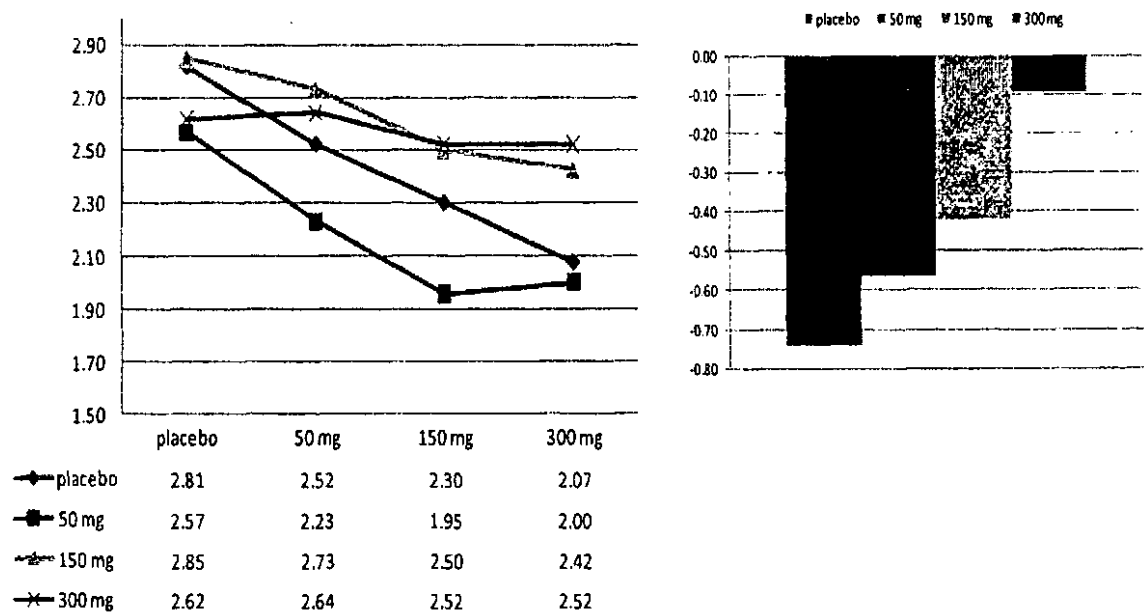


FIG. 4B

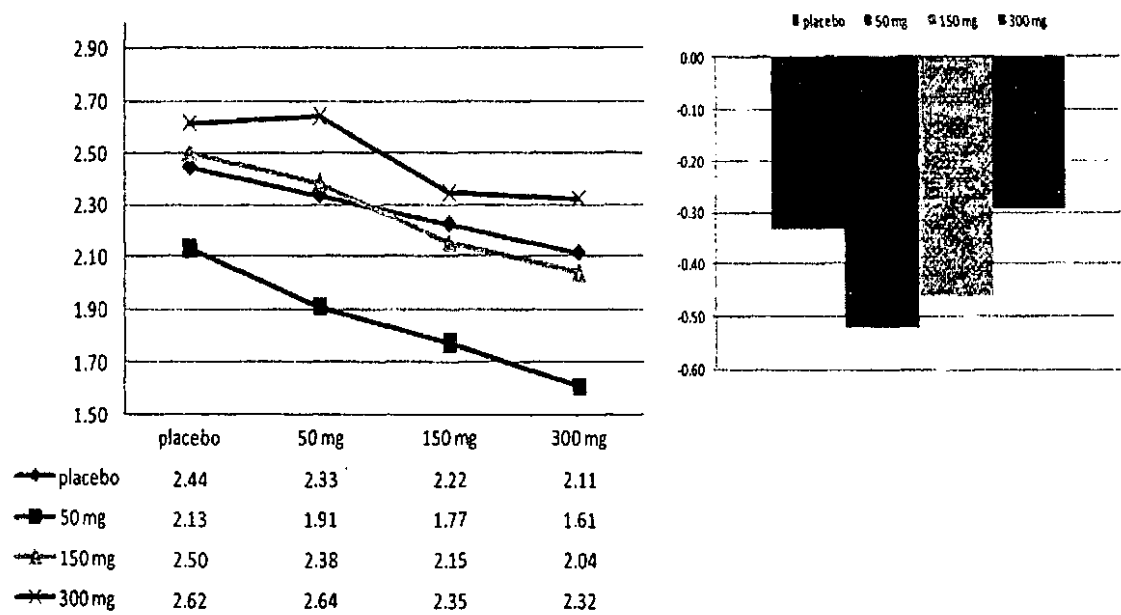


FIG. 4C

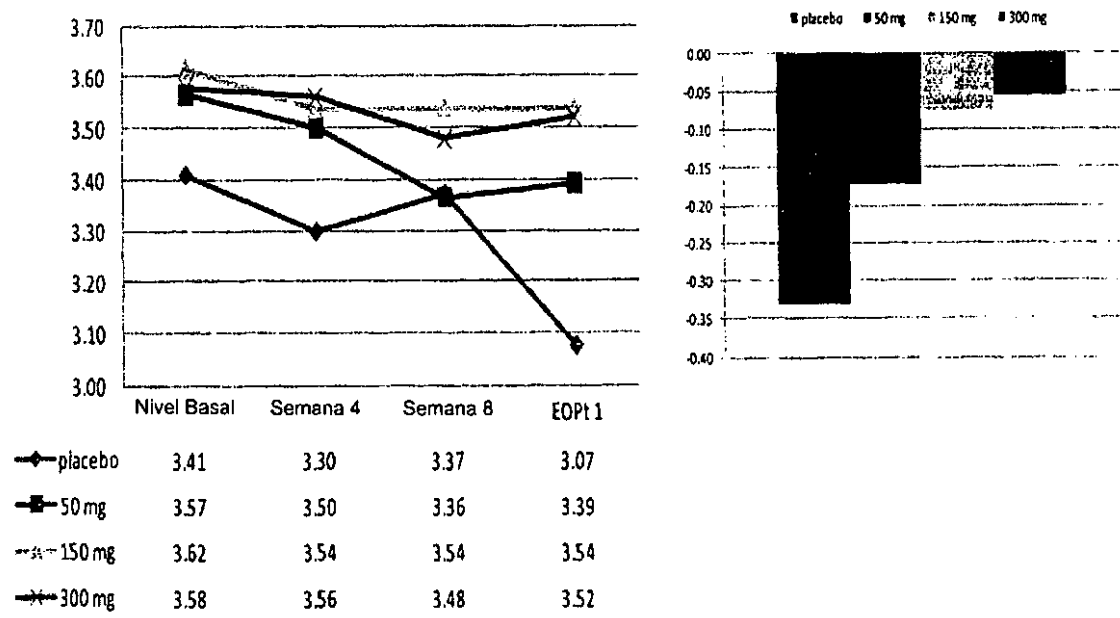


FIG. 5A

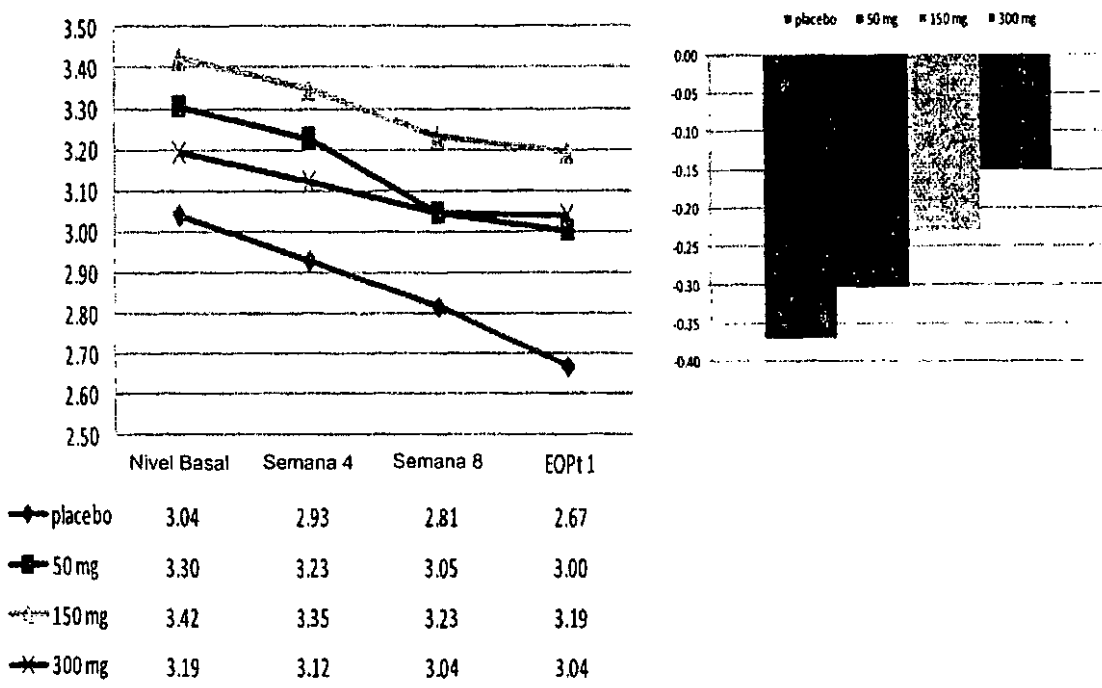


FIG. 5B

5/18

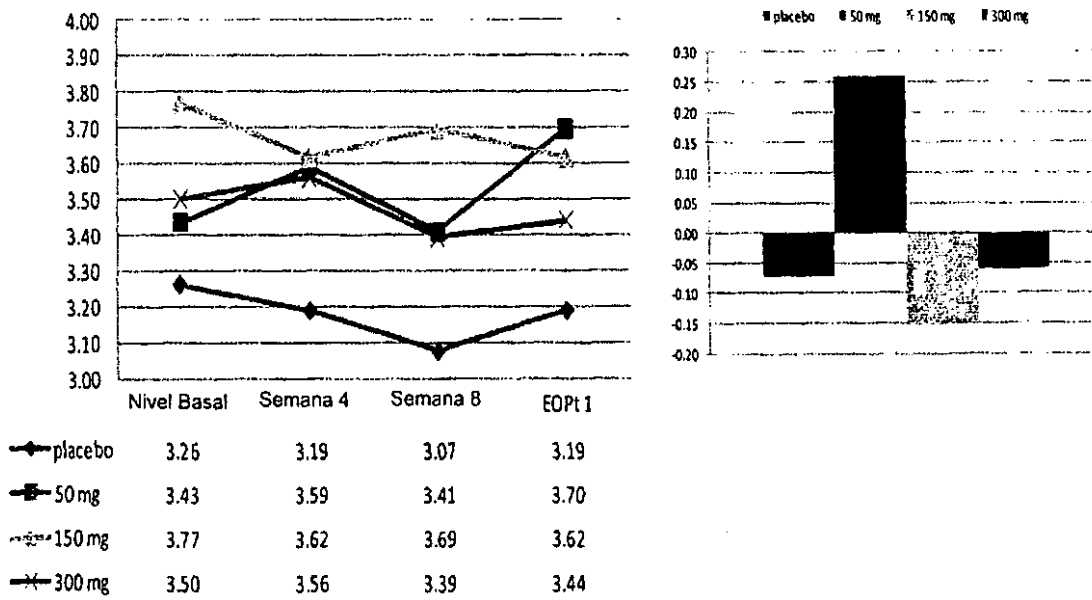


FIG. 5C

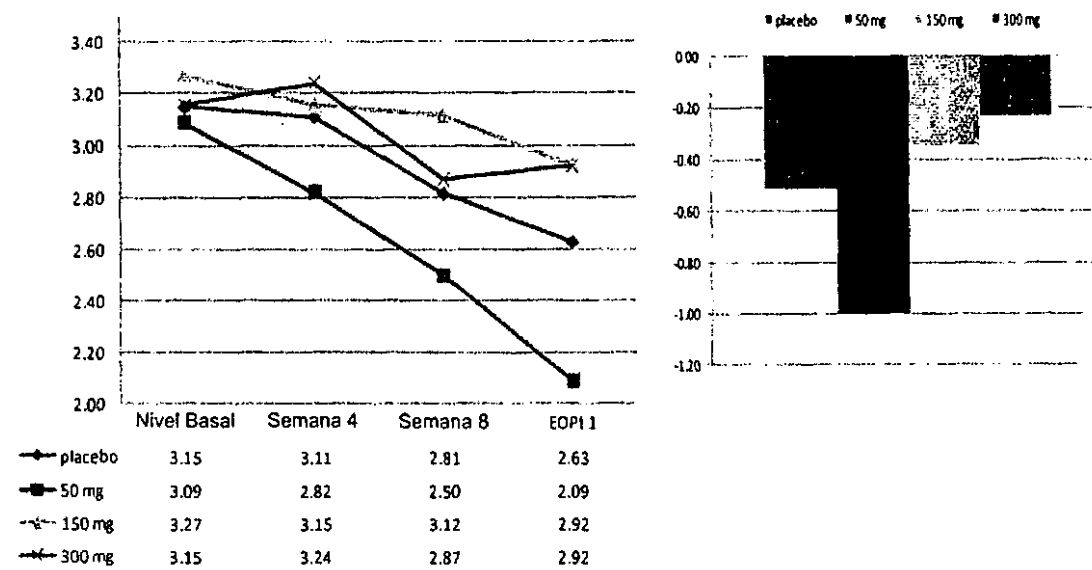


FIG. 6A

6/18

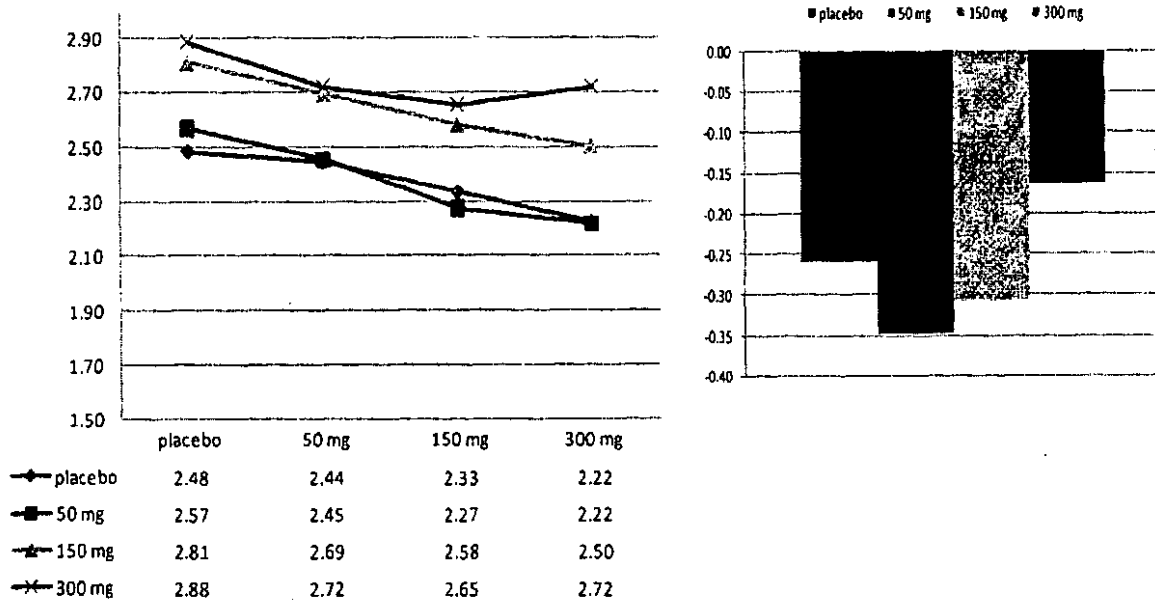


FIG. 6B

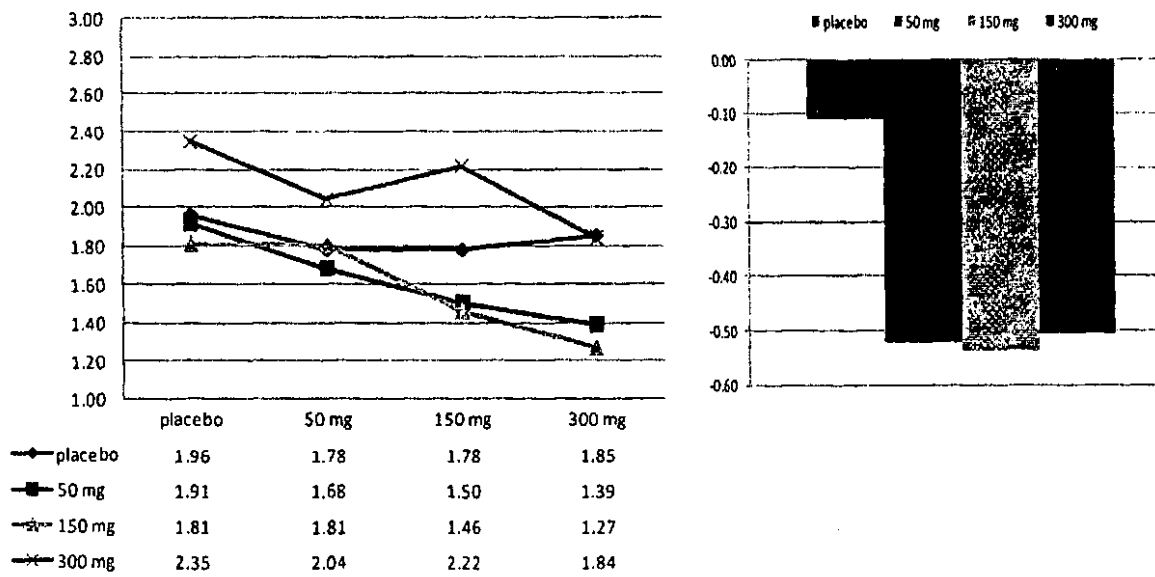


FIG. 6C

7/18

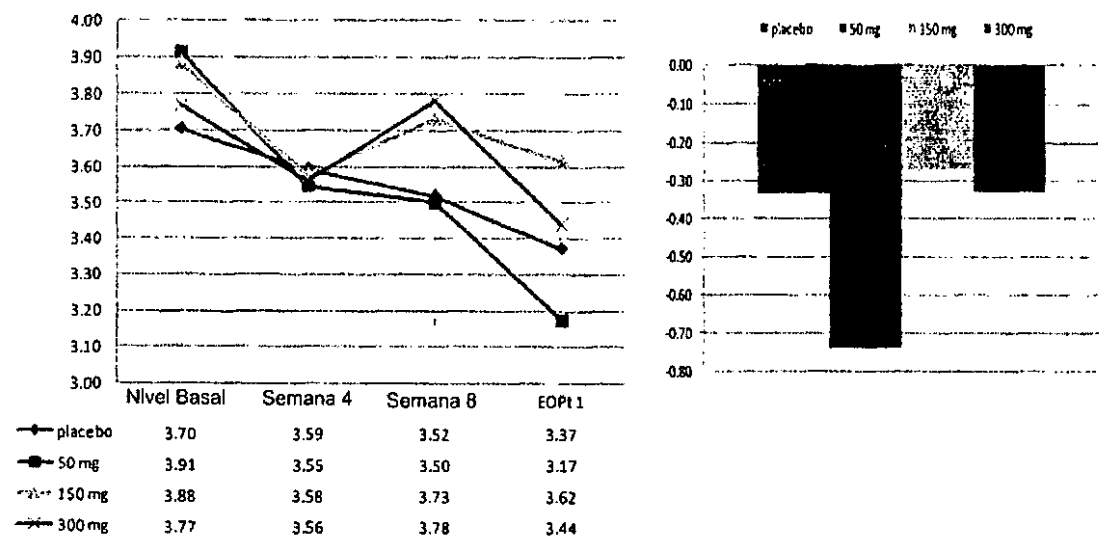


FIG. 7A

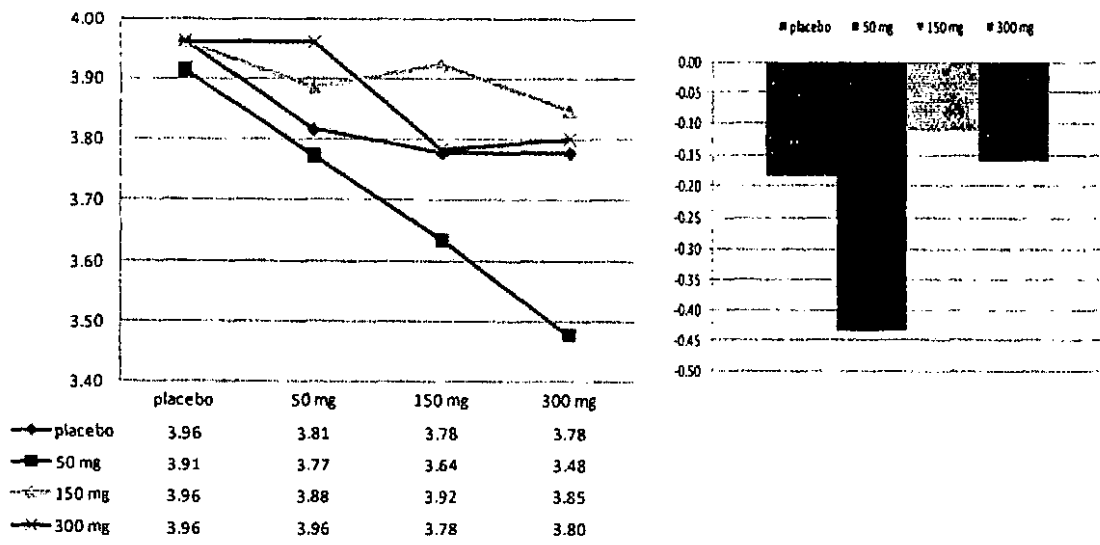


FIG. 7B

8/18

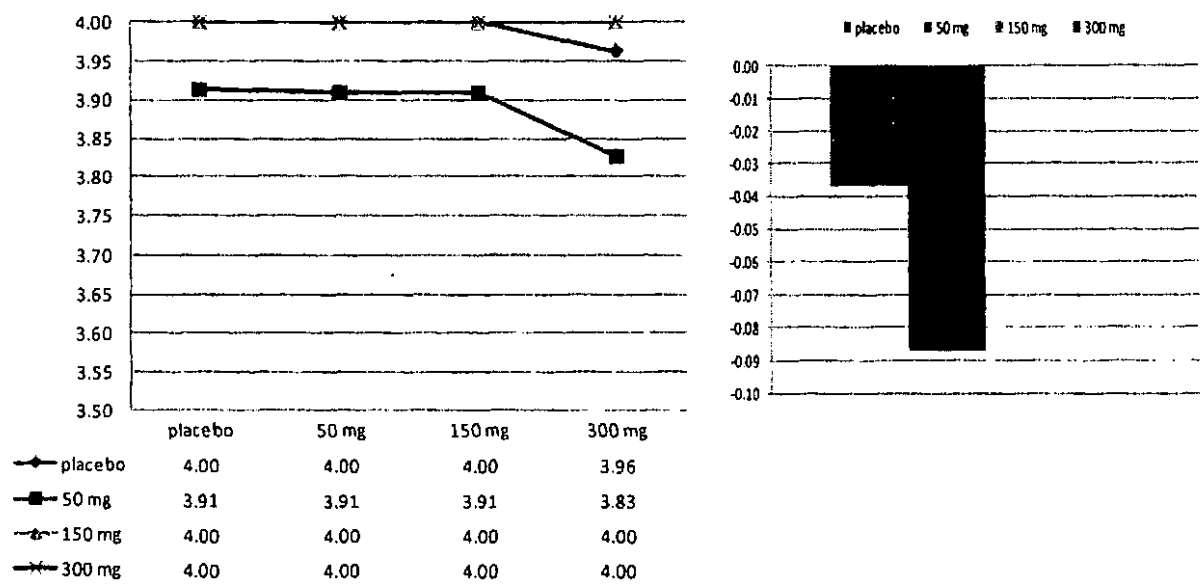
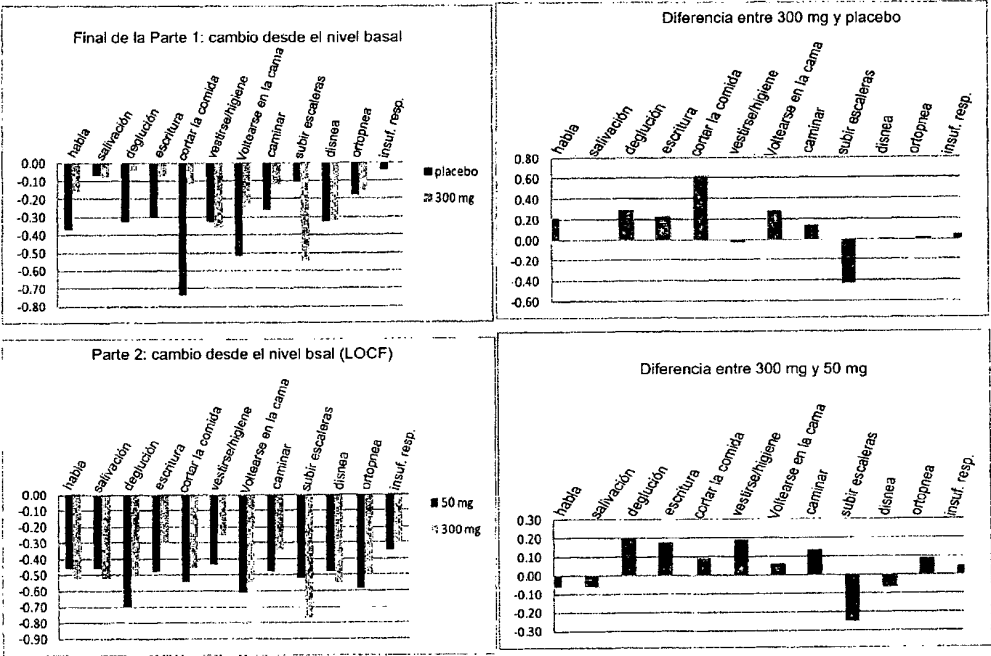


FIG. 7C

FIG. 8



10/18

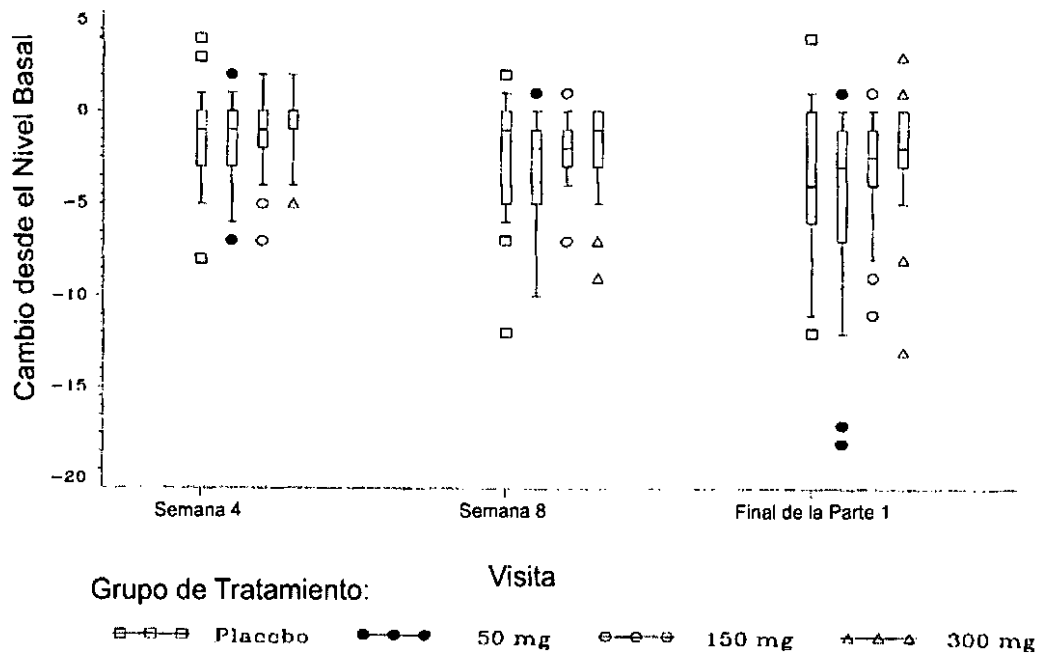


FIG. 9

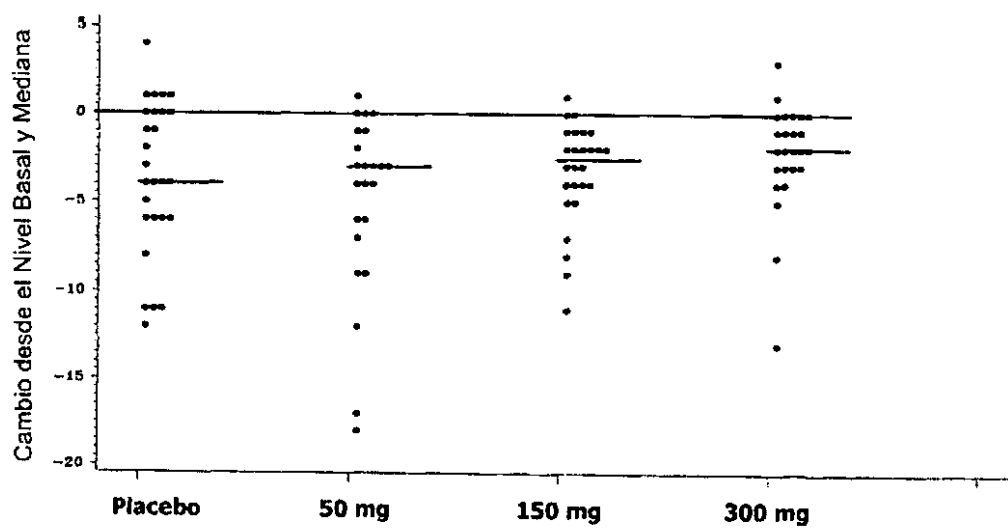


FIG. 10

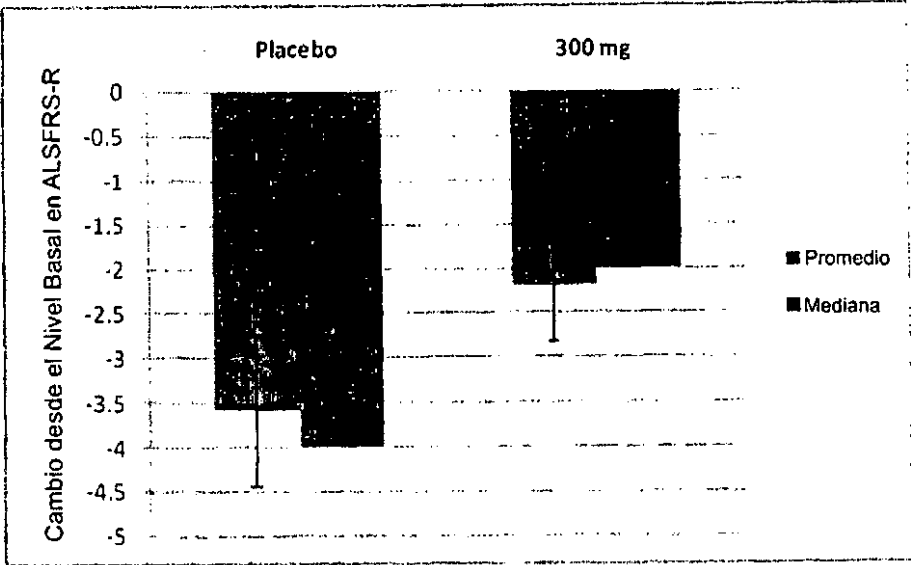


FIG. 11

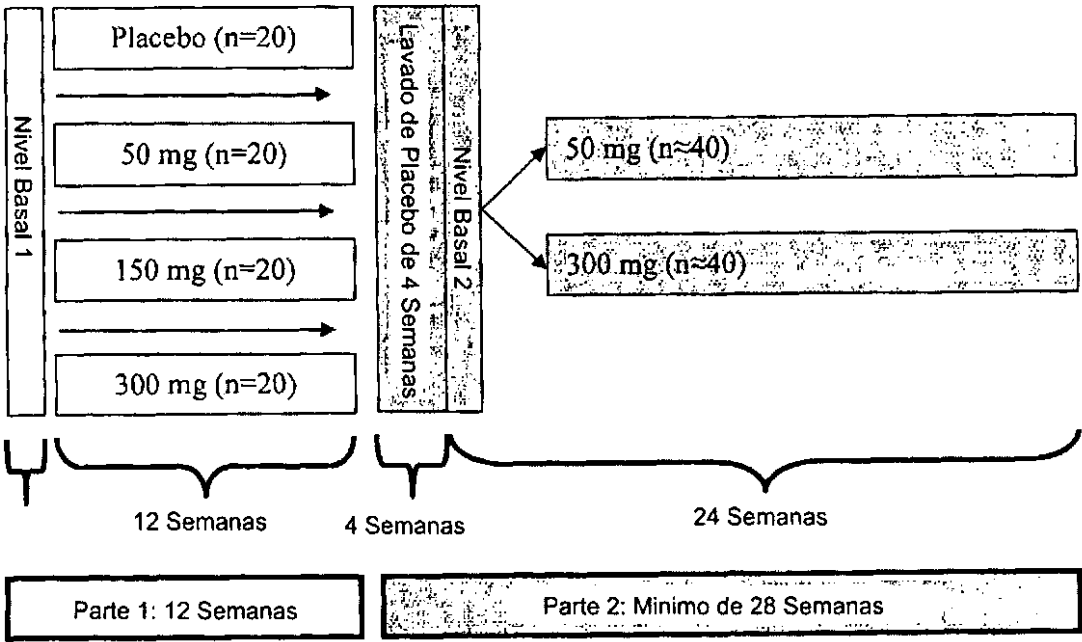


FIG. 12

12/18

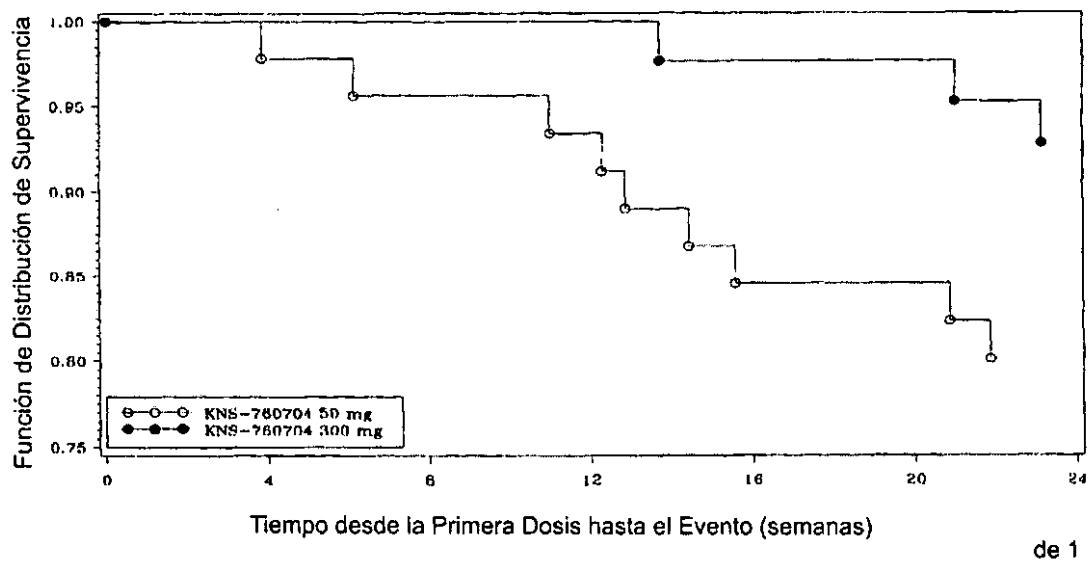


FIG. 13

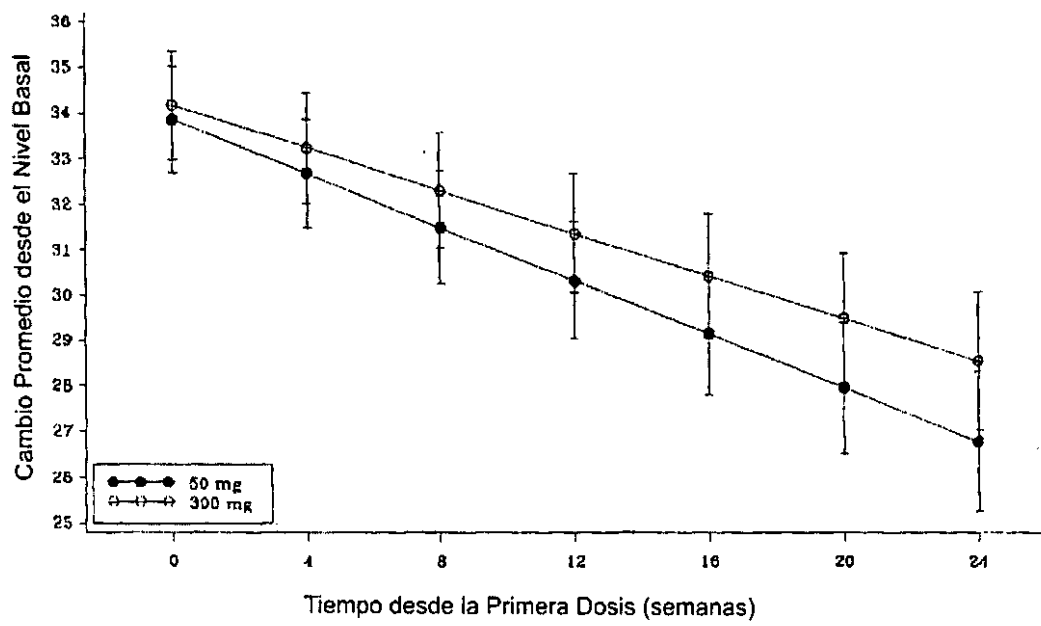


FIG. 14

13/18

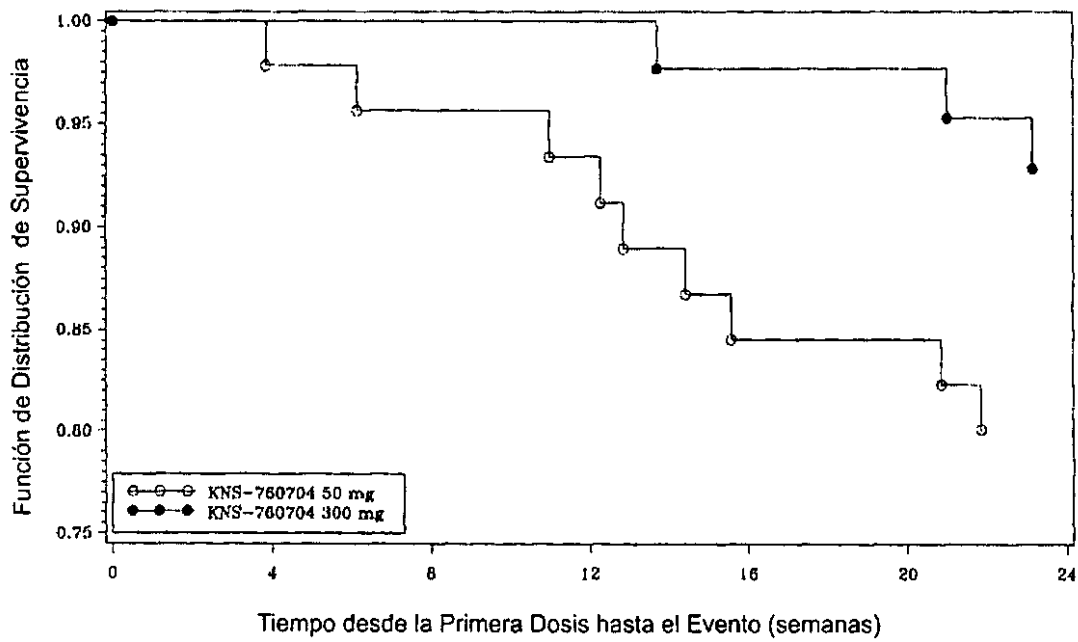


FIG. 15

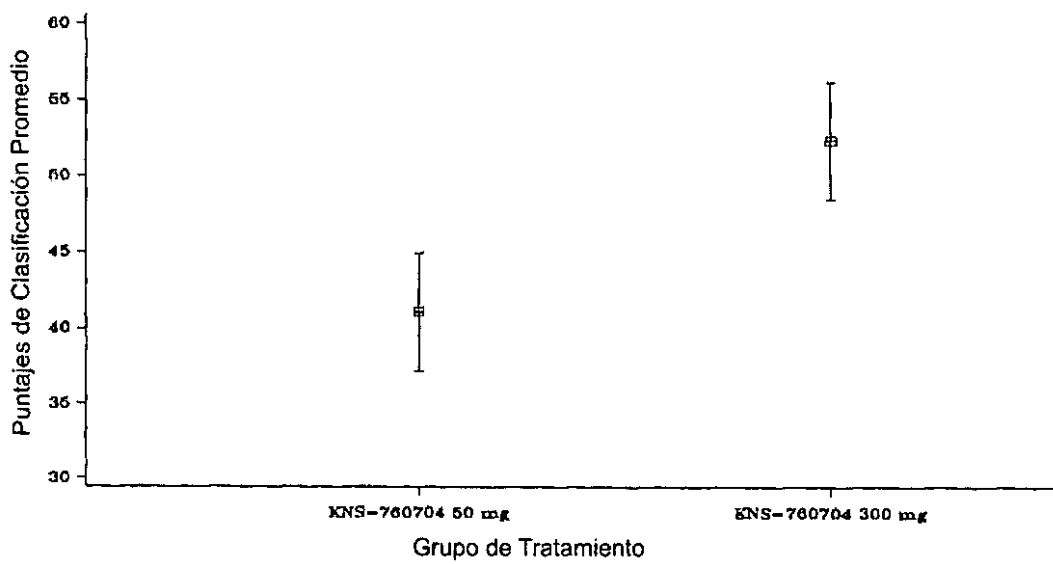


FIG. 16

14/18

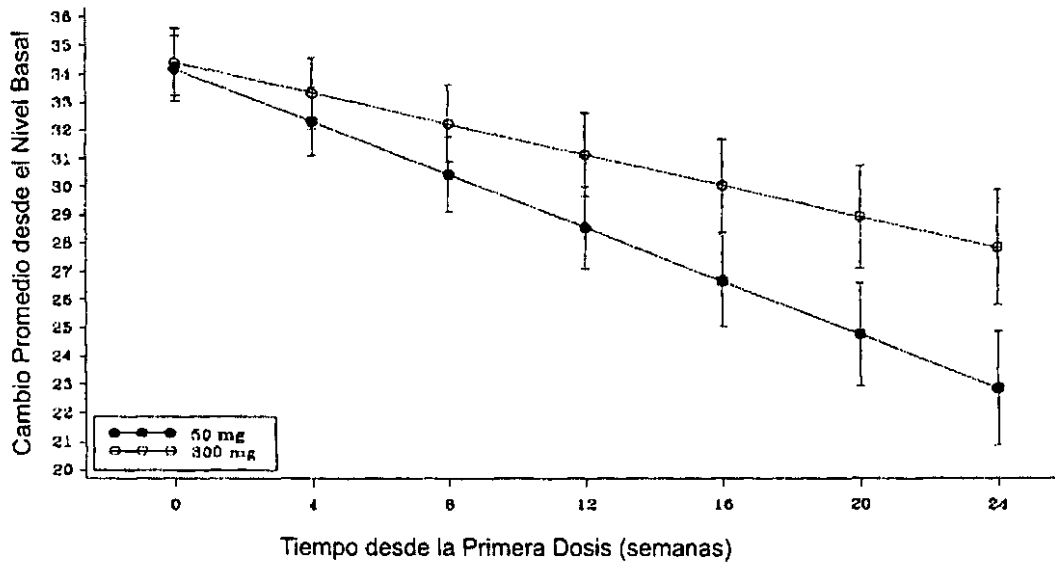


FIG. 17

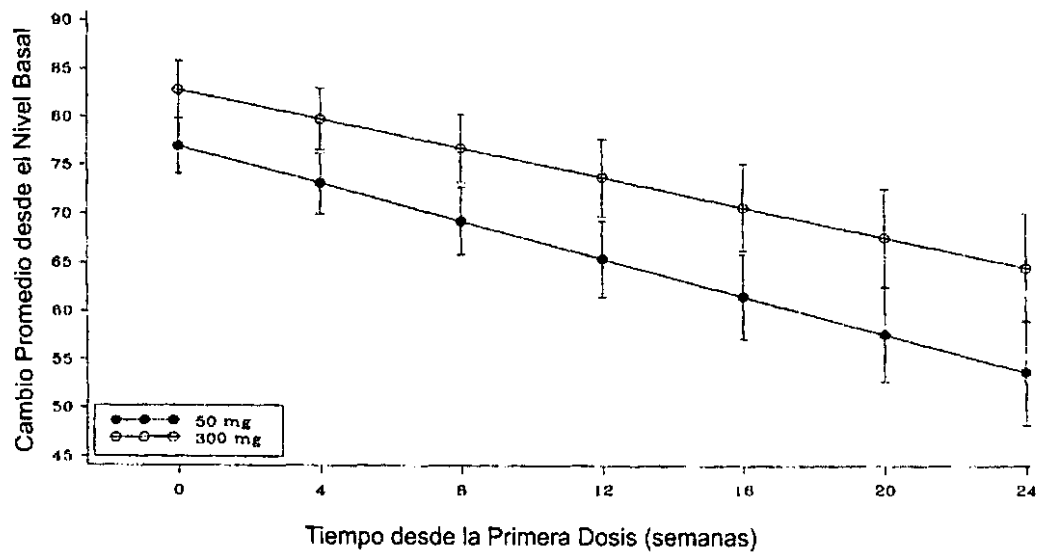


FIG. 18

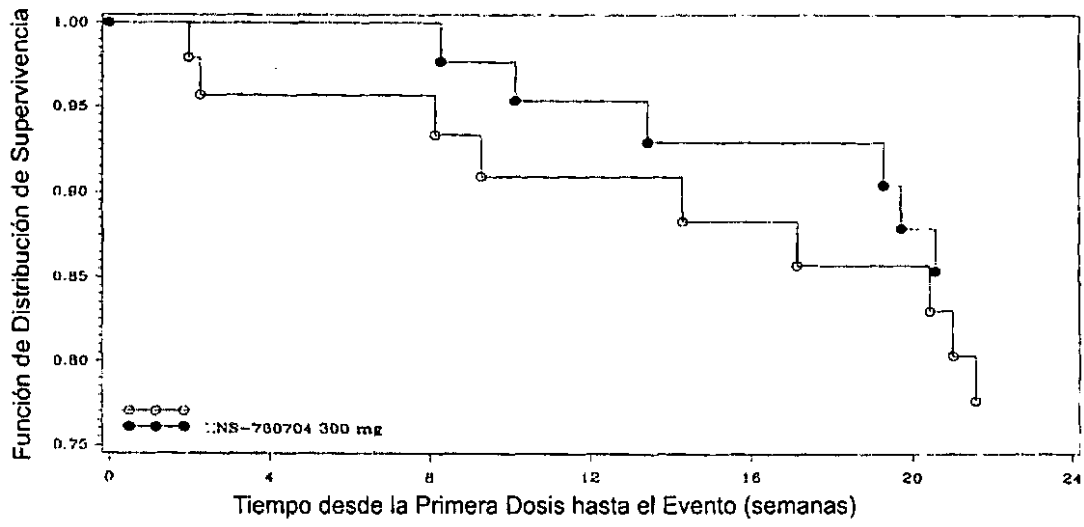


FIG. 19

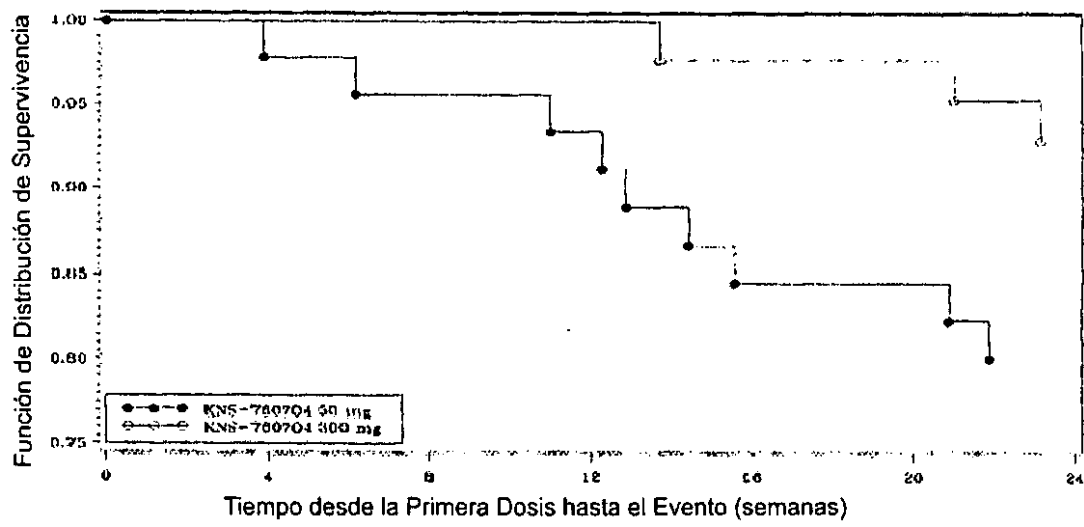


FIG. 20

16/18

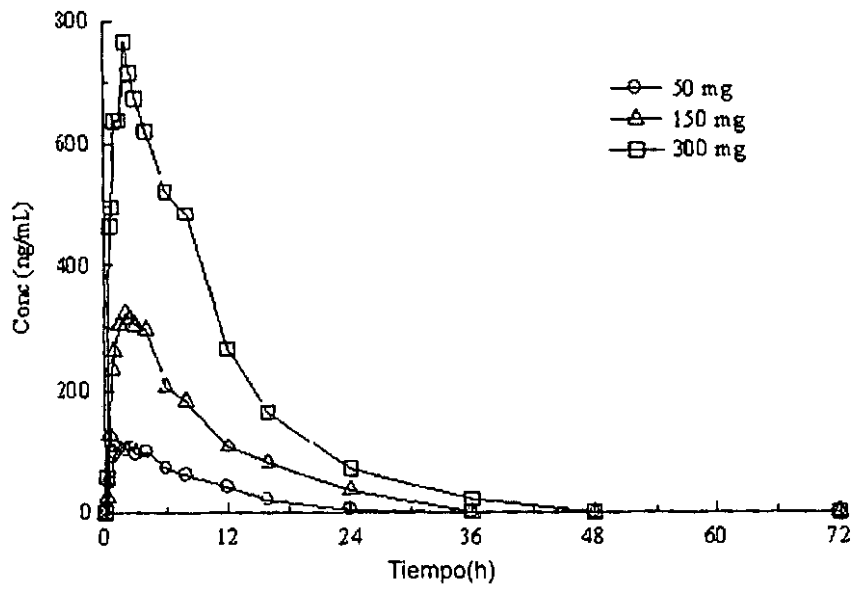


FIG. 21

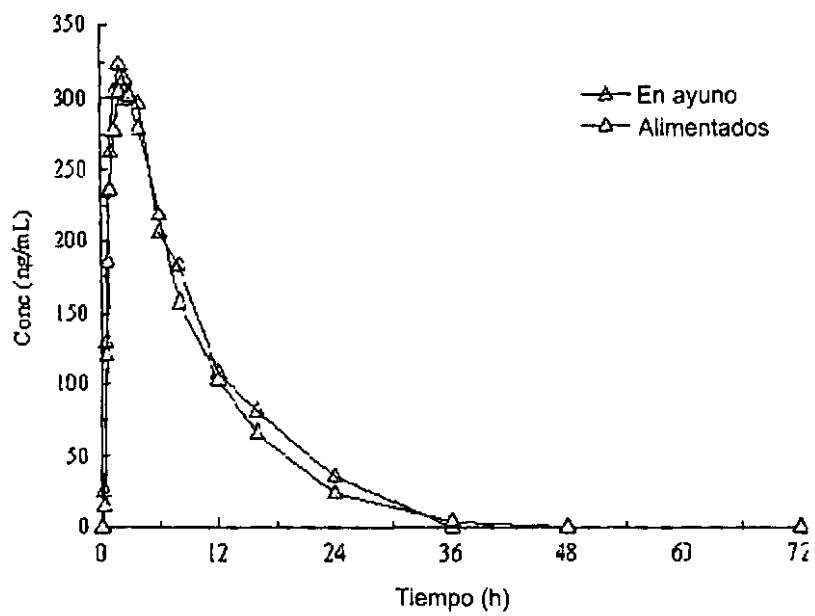


FIG. 22

17/18

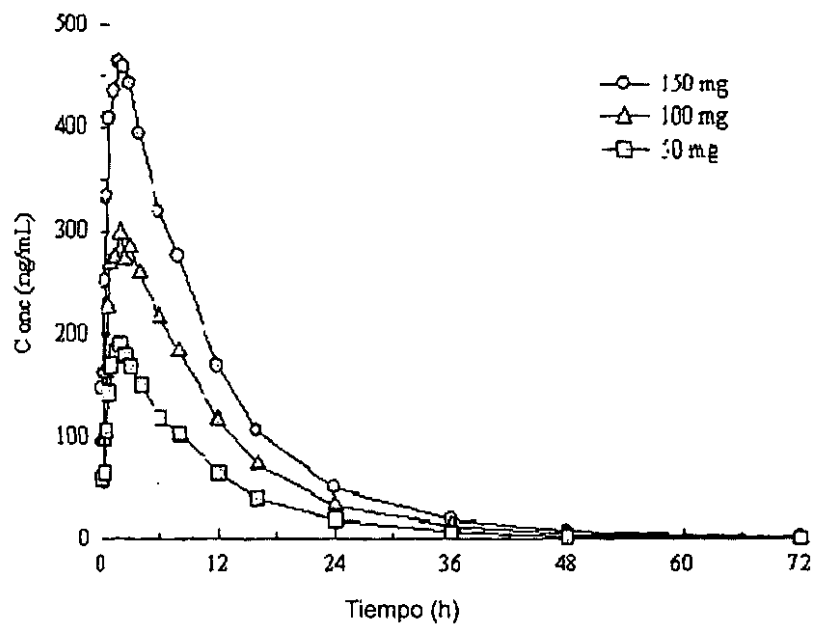


FIG. 23

18/18

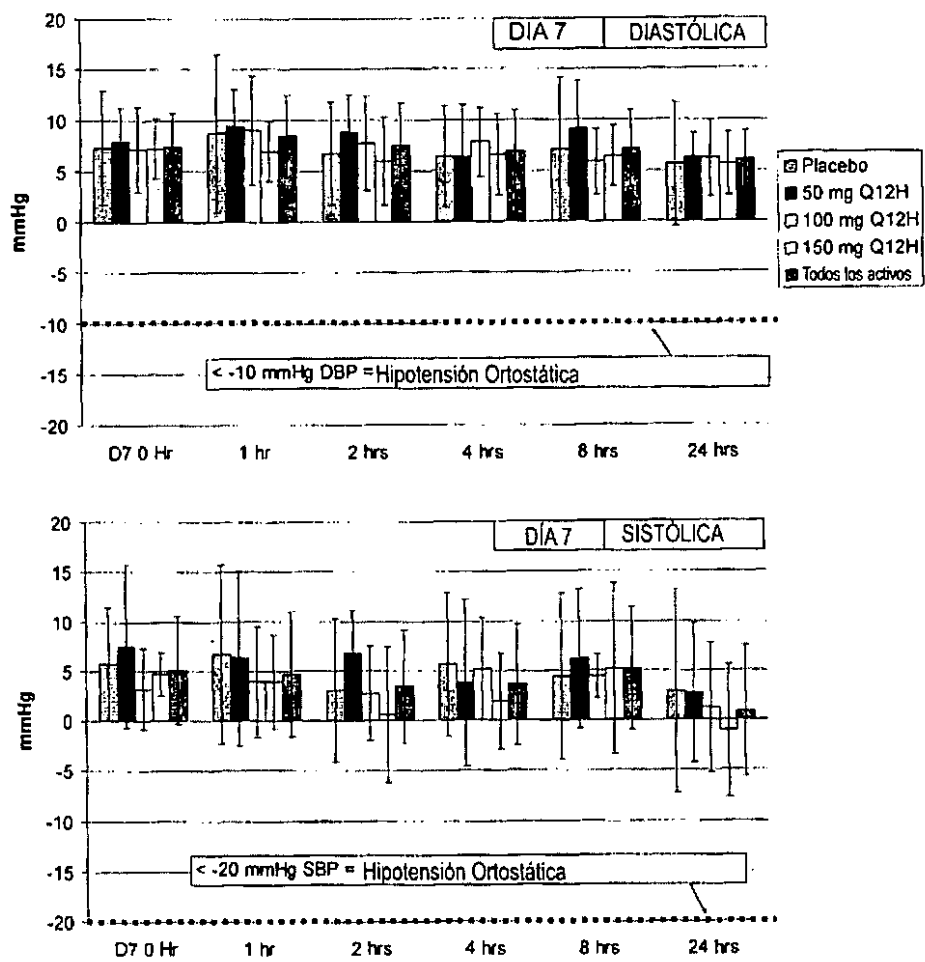


FIG. 24



No. 11-178793- -00000-0000

Fecha: 2011-12-26 17:15:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que solicita una patente
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art .33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capitulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes.
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación grafica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐