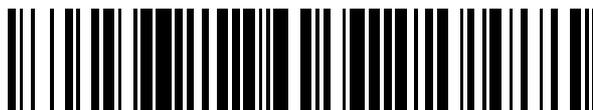


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 545**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/131** (2006.01)

**A61K 31/135** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06809750 .0**

96 Fecha de presentación: **05.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1942881**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2008**

54

Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento de la insuficiencia renal**

30

Prioridad:

**06.10.2005 US 244150**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

**11.12.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**11.12.2012**

73 Titular/es:

**TECHNION RESEARCH AND DEVELOPMENT OF  
FOUNDATION, LTD. (50.0%)  
SENATE HOUSE  
TECHNION CITY, 32000 HAIFA, IL y  
RAPPAPORT FAMILY INSTITUTE FOR  
RESEARCH IN THE MEDICAL SCIENCES (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BINAH, OFER;  
ABASSI, ZAID, A.;  
YUDDIM, MOUSSA, B.H. y  
BARAC, YARON**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 392 545 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para el tratamiento de la insuficiencia renal

5 La presente invención se refiere a composiciones para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda y, más en particular, a S-(-)-propargil-1-aminoindano y las sales del mismo aceptables farmacéuticamente, para su uso en dichas composiciones.

**Insuficiencia renal**

10 Está bien establecido que el riñón desempeña un papel fundamental en la patofisiología de la insuficiencia cardiaca congestiva (CHF: Congestive Heart Failure) (p. ej., Dzau, 1987; Hillege et al., 2000), y el empeoramiento de la función renal y la disminución de la velocidad de filtración glomerular (GFR: Glomerular Filtration Rate) se consideran un indicador de mortalidad fuertemente independiente en pacientes con CHF (Schrier et al., 2001). Se cree que varios sistemas neurohumorales con propiedades vasoconstrictoras renales, tales como el sistema nervioso simpático, median las alteraciones en la función renal en la CHF (Dzau, 1987; Hillege et al., 2000). Los nervios simpáticos, predominantemente adrenérgicos, han sido observados en todos los segmentos de la vasculatura y el túbulo renal. Las terminaciones de los nervios adrenérgicos alcanzan la musculatura lisa vascular y las células mesangiales del aparato yuxtaglomerular, y todos los segmentos del túbulo, proximal, lazo de Henle y distal. De forma consistente con estas observaciones anatómicas, la estimulación del nervio renal tiene por resultado la vasoconstricción de las arteriolas aferentes y eferentes, que a continuación tiene por resultado la reducción del flujo sanguíneo renal y la GFR.

20 La evidencia farmacológica obtenida en una diversidad de modelos con animales de experimentación indica que la vasoconstricción renal producida por los nervios renales está mediada por la activación de  $\alpha$ 1-adrenorreceptores post-yuncionales. Investigaciones clínicas y experimentales revelaron que los pacientes o animales con CHF suave tienen elevados niveles de norepinefrina en plasma. En los estadios tempranos, el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático en la CHF restablece las anomalías hemodinámicas, incluyendo hipoperfusión, disminución del volumen de plasma, y función cardíaca deficiente, produciendo vasoconstricción y reabsorción ávida de  $\text{Na}^+$ . Sin embargo, la excitación crónica de este sistema induce varios efectos miocárdicos y renales adversos a largo plazo (Abassi et al., 2001). La denervación renal bilateral restauró la respuesta natriurética a la expansión de volumen, que implica una actividad del nervio simpático renal aumentada en la avidez de  $\text{Na}^+$  característica de CHF.

25 La activación del sistema nervioso simpático contribuye a la retención del sodio y a la hipertrofia cardíaca y fibrosis en la insuficiencia cardíaca clínica y experimental (Hostetter et al., 1983; Abassi et al., 1990; Brodsky et al., 1998).

30 La insuficiencia renal aguda (ARF: Acute Renal Failure) es un síndrome caracterizado por una repentina disminución de la función renal, que conduce a una disminución o pérdida repentina de la capacidad de los riñones para excretar desechos, concentrar la orina, conservar los electrolitos y mantener el equilibrio líquido. Es un problema clínico frecuente, en particular en la unidad de cuidados intensivos, en donde se asocia con una mortalidad de entre el 50% y el 80% (Schrier et al., 2004). La ARF puede aparecer después de la exposición a diversos agentes terapéuticos tales como la ciclosporina, aminoglucósidos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, cisplatino, anfotericina B, o a procedimientos, como por ejemplo medios de radiocontraste, o la exposición a metales pesados, que infligen daños tóxicos e isquémicos en el tejido renal (Green et al., 2000).

40 Los mecanismos subyacentes a la ARF implican factores tanto vasculares como tubulares (Kribben et al., 1999). Una agresión isquémica al riñón debida a la hipoperfusión, será en general la causa de la ARF. Aun cuando una disminución en el flujo sanguíneo renal con disminución de oxígeno y de suministro de sustrato a las células de los túbulos es un importante factor isquémico, hay que recordar que un aumento relativo de la demanda de oxígeno por el túbulo es también un factor en la isquemia renal. La isquemia renal conduce a una serie de acontecimientos celulares que podrían culminar en un fallo orgánico, dependiendo del tipo de célula y la duración de la isquemia. Se supuso que la reperfusión, instituida antes de que apareciesen daños irreversibles en el tejido, limitaría la agresión al órgano. Contrariamente a tales expectativas, se ha publicado que la reperfusión aumenta el daño renal (Canavese et al., 1988). Se han propuesto varias sugerencias para la base de esta "lesión por reperfusión". Se ha relacionado con una restauración atenuada en el flujo sanguíneo renal que devuelve sólo el 60% de su valor preisquémico (Arendshorst et al., 1975; Cristol et al., 1993). Otras sugerencias se refieren a que las especies reactivas de oxígeno (Reactive Oxygen Species: ROS) generadas durante la isquemia y reperfusión en la mitocondria, causan el daño (Canavese et al., 1988; Greene et al., 1991).

50 La insuficiencia renal crónica (CRF) es la pérdida progresiva de la función renal. Los riñones intentan compensar el daño renal por hiperfiltración (filtración excesiva de la sangre) dentro de las neuronas funcionales remanentes (unidades filtrantes que consisten en un glomérulo y el correspondiente túbulo). Con el tiempo, la hiperfiltración causa una mayor pérdida de función.

La pérdida crónica de función causa la consunción generalizada (encogimiento del tamaño) y una cicatrización progresiva dentro de todas las partes de los riñones. En su momento, la cicatrización global oscurece el sitio del daño inicial. Sin embargo, solamente cuando se ha perdido más del 70% de la función combinada normal de los dos riñones es cuando la mayor parte de los pacientes comienzan a experimentar síntomas de insuficiencia renal.

## 5 Propargilamina y derivados de propargilamina.

Se ha demostrado que la rasagilina, R-(+)-N-propargil-1-aminoindano, un inhibidor de la monoamina oxidasa (MAO)-B irreversible muy potente y selectivo, muestra actividad neuroprotectora y efectos antiapoptóticos contra una variedad de agresiones en cultivos celulares e *in vivo*.

10 La rasagilina ha sido aprobada recientemente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en Europa, Israel y en los EE.UU. bajo el nombre de AZILECT® o AGILECT® (Teva Pharmaceutical Industries LTD., Israel). El fármaco es efectivo en una dosis tan baja como 1 mg/kg en monoterapia y como adjunto a L-dopa, comparable en su efecto al anti-parkinsoniano inhibidor de catecol-O-metiltransferasa (COMT), entacapone (Brooks y Sagar, 2003).

15 La rasagilina muestra actividades neuroprotectoras tanto *in vitro* como *in vivo* (para una revisión véanse Mandel et al, 2003; Youdim et al, 2003), que pueden contribuir a su posible actividad modificadora de la enfermedad. Se metaboliza para dar su metabolito principal: aminoindano (TVP-136) (Youdim et al., 2001), que también tiene actividad protectora frente a la privación de suero y neurotoxicidad inducida por 1-metanfetamina en células PC-12 parcialmente diferenciadas (Am et al., 2004).

20 Por el contrario, la selegilina (1-deprenil), un inhibidor selectivo de la MAO-B, que es un fármaco antiparkinsoniano útil en monoterapia y así como adjunto a la terapia con L-DOPA, y tiene una acción economizadora de L-DOPA (Parkinson Study Group, 1989), es un derivado propargilo de 1-metanfetamina. Así pues, el principal metabolito de la selegilina, 1- metanfetamina (Kraemer y Maurer, 2002; Shin, 1997), es neurotóxico. Al contrario que con el aminoindano, la L-metanfetamina impide las actividades neuroprotectoras de la rasagilina y la selegilina en células PC-12 cultivadas de forma parcialmente diferenciada (Am et al., 2004).

25 La selegilina y la metanfetamina, a diferencia de la rasagilina y el aminoindano, tienen actividad simpaticomimética (Simpson, 1978) que aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial (Finberg et al, 1990; Finberg et al, 1999). Estudios recientes (Glezer y Finberg, 2003) han indicado que la acción simpaticomimética de la selegilina se puede atribuir a sus metabolitos 1-metanfetamina y anfetamina. Estas propiedades están ausentes en la rasagilina y en su metabolito aminoindano. Se ha publicado que los pacientes con Parkinson que reciben tratamientos combinados con selegilina más levodopa tienen una tasa de mortalidad más elevada que aquellos que han sido tratados con levodopa sola (Lees, 1995). Esto no está relacionado con su actividad inhibidora de la MAO-B, sino que puede atribuirse más bien a su acción simpaticomimética y a metabolitos de metanfetamina (Lavian et al, 1993).

30 Se ha demostrado que varios derivados de propargilamina inhiben selectivamente la actividad de MAO-B y/o de MAO-A, y, por lo tanto, que son adecuados para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Además, se ha demostrado también que estos compuestos protegen contra la neurodegeneración mediante la prevención de la apoptosis.

35 El R(+)-N-propargil-1-aminoindano y sus sales farmacéuticamente aceptables se describieron por primera vez en las patentes de EE.UU. Nos. 5.387.612, 5.453.446, 5.457.133, 5.576.353, 5.668.181, 5.786.390, 5.891.923 y 6.630.514 como sustancias útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, trastornos de la memoria, demencia del tipo del Alzheimer, depresión, y síndrome hiperactivo. Los derivados 4-fluoro-, 5-fluoro- y 6-fluoro-N-propargil-1-aminoindano se describieron en la patente de EE.UU. nº 5.486.541 para los mismos fines.

40 Los documentos US 5.519.061, US 5.532.415, US 5.599.991, US 5.744.500, US 6.277.886, US 6.316.504, US 5.576.353, US 5.668.181, US 5.786.390, US 5.891.923 y US 6.630.514 describen R (+)-N-propargil-1-aminoindano y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como útiles para el tratamiento de indicaciones adicionales, a saber, una enfermedad afectiva, una hipoxia o anoxia neurológica, enfermedades neurodegenerativas, una lesión neurotóxica, apoplejía, isquemia cerebral, un traumatismo craneal, una lesión traumática espinal, esquizofrenia, un trastorno de déficit de atención, esclerosis múltiple y síndrome de abstinencia.

45 El documento US 6.251.938 describe compuestos N-propargil-feniletilamina, y los documentos US 6.303.650, US 6.462.222 y US 6.538.025 describen compuestos N-propargil-1-aminoindano y N-propargil-1-aminotetralina, de los cuales se afirma que son útiles para el tratamiento de la depresión, el trastorno de déficit de atención, el trastorno de hiperactividad, el síndrome de Tourette, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias tales como la demencia senil, demencia del tipo de Parkinson, demencia vascular y demencia por cuerpos de Lewy.

50 El primer compuesto que se encontró que inhibe selectivamente la MAO-B fue el R-(-)-N-metil-N-(prop-2-inil)-2-aminofenilpropano, también conocido como L-(-)-deprenil, R-(-)-deprenil, o selegilina. Además de la enfermedad de

5 Parkinson, otras enfermedades y condiciones para las cuales se describe como útil la selegilina incluyen: el abandono de drogas (documento WO 92/21333, incluyendo la abstinencia de psicoestimulantes, opiáceos, narcóticos y barbitúricos), depresión (patente de EE.UU. n° 4.861.800); enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, en particular a través del uso de formas de dosificación transdérmicas, incluyendo pomadas, cremas y parches; degeneración macular (patente de EE.UU. n° 5.242.950.); degeneraciones dependientes de la edad, incluyendo la función renal y la función cognitiva, como se evidencia por la capacidad de aprendizaje espacial (patente de EE.UU. n° 5.151.449.); enfermedad de Cushing dependiente de la pituitaria en seres humanos y no humanos (patente de EE.UU. n° 5.192.808.); disfunción del sistema inmunitario en seres humanos (patente de EE.UU. n° 5.387.615) y animales (patente de EE.UU. n° 5.276.057); pérdida de peso dependiente de la edad en mamíferos (patente de EE.UU. n° 5.225.446); esquizofrenia (patente de EE.UU. n° 5.151.419); y varias condiciones neoplásicas, incluyendo cánceres, tales como cánceres de mama y pituitaria. El documento WO 92/17169 describe el uso de selegilina en el tratamiento de la enfermedad neuromuscular y neurodegenerativa y en el tratamiento de una lesión del SNC debida a hipoxia, hipoglucemia, ataque isquémico o trauma. Además, los efectos bioquímicos de la selegilina en las células neuronales han sido ampliamente estudiados (por ejemplo, ver Tatton, et al., 1991 y 1993). La patente de EE.UU. n° 6.562.365 describe el uso de desmetilselegilina para enfermedades y condiciones que responden a la selegilina.

10 Los documentos USA Nos. 5.169.868, 5.840.979 y 6.251.950 describen propargilaminas alifáticas como inhibidores selectivos de la MAO-B, agentes neuroprotectores y agentes de rescate celular. El compuesto principal, (R)-N-(2-heptil)-metil propargilamina (R-2HMP), ha demostrado ser un potente inhibidor de la MAO-B y agente anti-apoptótico (Durden et al., 2000).

20 Hace muchos años que se publicó que la propargilamina es un inhibidor basado en el mecanismo de la amina oxidasa del plasma bovino (BPAO) que contiene cobre, aunque la potencia era pequeña. La patente de EE.UU. n° 6.395.780 describe la propargilamina como un inhibidor débil del sistema de segmentación de la glicina. La solicitud de patente de EE.UU. n° 10/952, 379 pendiente en común con la presente describe que la propargilamina muestra actividades neuroprotectoras y anti-apoptóticas y puede, por lo tanto, ser utilizada para todos los usos conocidos de la rasagilina y fármacos similares que contienen el resto propargilamina.

25 La solicitud de patente de EE.UU. n° 10/952 367 pendiente en común con la presente, de los presentes solicitantes, describe y reivindica un método para el tratamiento de un trastorno o enfermedad cardiovascular, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un agente activo elegido entre el grupo que consiste en propargilamina, un derivado de propargilamina, y una sal de la misma aceptable farmacéuticamente.

30 El documento US 2004/0176469 A1 describe un método para la prevención, la reducción y la inversión de los efectos tóxicos de fármacos antiinflamatorios, y potenciar sus efectos beneficiosos, que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de deprenil o compuestos de propargilamina (inhibidores de la monoamina oxidasa [MAO]). El fármaco antiinflamatorio y el inhibidor de la MAO puede unirse químicamente, mezclarse físicamente o administrarse por separado.

35 En Eliash et al. (2001), se usaron ratas espontáneamente hipertensas cargadas de sal y propensas a la apoplejía (SHRSP) para determinar si el tratamiento crónico con el inhibidor selectivo de la MAO R-(+)- N-propargil-1-aminoindano (rasagilina) o con su enantiómero S, puede prevenir o retrasar el ataque de apoplejía o mejorar sus resultados en estos animales.

40 El documento US 5.786.390 A describe una composición farmacéutica que consiste esencialmente en una cantidad terapéuticamente efectiva de R-(+)-N-propargil-1-aminoindano o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

45 El documento WO 98/02152 describe composiciones farmacéuticas para el tratamiento de un trastorno neurológico o un neurotraumatismo o para mejorar la memoria en un paciente, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de S-(-) -N-propargil-1-aminoindano o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente como ingrediente activo, y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

50 El documento US 5.486.541 describe compuestos de N-propargil-1-aminoindano que están monofluorados en el anillo de fenilo, y su uso como inhibidores selectivos de la monoamina oxidasa (MAO). Se proporcionan varios procedimientos para la preparación de estos nuevos compuestos. También se proporcionan como nuevos compuestos 1-aminoindanos fluorados en el anillo de fenilo, que sirven como productos intermedios en la preparación de los correspondientes nuevos derivados de N-propargilo.

Al mejor saber y entender de los autores de la presente invención, los efectos renales de la rasagilina y de sus metabolitos no han sido descritos ni examinados.

Los autores de la presente invención han examinado los efectos agudos y crónicos de la rasagilina y sus metabolitos sobre: (i) el aclaramiento renal y la función excretora en ratas con isquemia renal, y (ii) sobre las funciones renales

en ratas con insuficiencia cardiaca experimental. Los autores de la presente invención han encontrado entonces que la rasagilina y su enantiómero S, el S (-)-N-propargil-1-aminoindano, produjo respuestas diuréticas y natriuréticas significativas en asociación con la velocidad de filtración glomerular (GFR) en ratas con insuficiencia cardiaca congestiva, e indujo respuestas diuréticas y natriuréticas acompañadas de la mejoría de la GFR en el riñón isquémico.

5 Así pues, la presente invención se refiere a:

1. El uso de un agente activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la insuficiencia renal aguda (ARF: Acute Renal Failure), en el que dicho agente activo se elige entre S(-)-N-propargil-1-aminoindano, o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.
2. El uso del apartado 1 anterior, en el que dicho agente activo es S(-)-N-propargil-1-aminoindano.
- 10 3. El uso del apartado 1 anterior, en el que dicho agente activo es una sal aceptable farmacéuticamente de S(-)-N-propargil-1-aminoindano.
4. El uso del apartado 3 anterior, en el que dicha sal aceptable farmacéuticamente se elige entre la sal mesilato, la sal esilato, la sal sulfato, la sal maleato, la sal fumarato, la sal tartrato, la sal hidrobromuro, la sal p-toluenosulfonato, la sal benzoato, la sal acetato, la sal fosfato y la sal hidrocioruro del S(-)-N-propargil-1-aminoindano.
- 15 5. El uso del apartado 1 anterior, en el que dicha ARF es causada por una insuficiencia cardiaca congestiva.
6. Un agente activo farmacéuticamente elegido entre S(-)-N-propargil-1-aminoindano, o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, para ser usado en el tratamiento o la prevención de la insuficiencia renal aguda (ARF).
- 20 7. El agente activo farmacéuticamente que se define en el apartado 6 anterior, en el que dicha ARF es causada por una insuficiencia cardiaca congestiva.

25 Las **Figs. 1A-1B** muestran los efectos del pretratamiento con rasagilina o S(-)-N-propargil-1-aminoindano (TVP-1022) (1 mg / kg), 30 minutos antes de la inducción de isquemia renal en ratas, y una infusión sostenida del fármaco a una dosis de 2 mg/kg/h, sobre la velocidad de filtración glomerular (GFR) del riñón normal (1 A) e isquémico (1 B). Para la inducción de la isquemia renal, la arteria renal fue pinzada durante cuarenta y cinco minutos de isquemia, seguidos por 60 minutos de reperfusión. Los animales tratados con vehículo (solución salina) sirvieron de testigos (BL = nivel básico [Basal Level]).

30 Las **Figs. 2A-2B** muestran los efectos del pretratamiento con rasagilina o S(-)-N-propargil-1-aminoindano (1 mg/kg), 30 minutos antes de la inducción de isquemia renal en ratas, y una infusión sostenida del fármaco a una dosis de 2 mg/kg/h, sobre la excreción fraccional de sodio (FENa) del riñón normal (2 A) e isquémico (2 B). Para la inducción de la isquemia renal, la arteria renal fue pinzada durante cuarenta y cinco minutos de isquemia, seguidos por 60 minutos de reperfusión. Los animales tratados con vehículo (solución salina) sirvieron de testigos (BL = nivel básico).

35 Las **Figs. 3A-3D** muestran el efecto del tratamiento crónico con 1 o 7,5 mg/kg/día de rasagilina o bien S(-)-N-propargil-1-aminoindano (TVP-1022) sobre el volumen de orina diario (3A, 3C) y acumulado (3B, 3D) en ratas con CHF, frente a animales de operación ficticia. La rasagilina o el S(-)-N-propargil-1-aminoindano fueron administrados oralmente durante 5 días a ratas normales que fueron después sometidas o bien a una operación ficticia o a la creación de ACF como se describe en el Ejemplo 2 más adelante. El tratamiento oral continuó durante 14 días más. Las ratas tratadas con vehículo (agua) sirvieron como testigos ( $P < 0,05$ ).

40 Las **Figs. 4A-4D** muestran el efecto del tratamiento crónico con 1 o 7,5 mg/kg/día de rasagilina o bien S(-)-N-propargil-1-aminoindano (TVP-1022) sobre la excreción de sodio ( $\text{Na}^+$ ) (UNaV) diaria (4A, 4C) y acumulada (4B, 4D) en ratas con CHF, frente a animales de operación ficticia. Los animales fueron tratados como se describe en la Fig. 3 anteriormente. Las ratas tratadas con vehículo (agua) sirvieron como testigos ( $P < 0,05$ ).

45 La **Fig. 5** muestra los efectos del tratamiento crónico con 1 o 7,5 mg/kg/día de rasagilina o bien S(-)-N-propargil-1-aminoindano (TVP-1022) sobre la prueba de aclaramiento de creatinina (Creatinine Clearance Test: CCT), en ratas con CHF. Los animales fueron tratados como se describe en la Fig. 3 anteriormente. Las ratas tratadas con vehículo (agua) sirvieron como testigos ( $\checkmark - P < 0,05$  frente al testigo;  $\# - P < 0,05$  frente a CHF no tratada).

50 La presente invención se refiere al uso de un agente activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la insuficiencia renal aguda, en la que dicho agente activo se elige entre S(-)-N-propargil-1-aminoindano, o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

La composición de la presente invención puede ser usada para el tratamiento o la prevención de la insuficiencia renal aguda (ARF) independientemente de su causa y de su tipo.

Dependiendo de la localización o de la naturaleza de la agresión renal, la ARF y la RCF pueden clasificarse como ARF y RCF pre-renal, renal o post-renal.

5 La ARF es un síndrome caracterizado por una súbita disminución de la velocidad de filtración glomerular (GFR) y en consecuencia un aumento de los productos nitrogenados en la sangre (nitrógeno ureico y creatinina en sangre). La ARF pre-renal puede ser causada, por ejemplo, por miocarditis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, taponamiento pericárdico, embolia pulmonar, disminución del volumen de fluido extracelular, diuresis excesiva, hemorragia, vómitos, diarrea, septicemia, peritonitis, pancreatitis, quemaduras, etc. La condición es reversible si se resuelve la enfermedad subyacente. La ARF parenquimatosa o renal son causadas, por ejemplo, por necrosis tubular aguda o lesión resultante de una cirugía cardiovascular, sepsis, exposición a sustancias tóxicas y fármacos nefrotóxicos, acumulación de nefrotoxinas endógenas, hemoglobinuria, o precipitación intra-renal (hipercalcemia, uratos, sulfonamidas, aciclovir, proteína de mieloma), o por glomerulonefritis aguda. La ARF obstructiva o post-renal puede ser causada por anomalías congénitas, uropatías adquiridas, enfermedades malignas, algunos fármacos, infecciones, y otras causas.

La CRF es la pérdida progresiva de la función renal. La causa o las causas de la CRF pueden ser difíciles de determinar, cuando no imposibles. Las condiciones pre-renales tales como una función cardíaca escasa, insuficiencia hepática crónica y aterosclerosis ("endurecimiento") de la arteria renal, pueden inducir la nefropatía isquémica. La interferencia con el flujo normal de orina puede producir una contrapresión dentro de los riñones, daña las nefronas, y conducir a la uropatía obstructiva, una enfermedad de las vías urinarias. Las anomalías que pueden obstaculizar el flujo de orina y causar CRF post-renal incluyen la obstrucción de la salida de la vejiga, los cálculos renales y la obstrucción de los túbulos. La CFR renal es causada por cambios en los riñones e incluyen la nefropatía diabética, nefritis glomerular crónica, nefritis intersticial crónica, vasculitis, y CRF vascular renal,

El agente activo de la presente invención se usa para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la ARF pre-renal causada por una insuficiencia cardíaca congestiva.

Los descubrimientos de los autores de la presente invención demuestran claramente que el pretratamiento con S-(-)-N-propargil-1-aminoindano, antes de la inducción de la isquemia renal en ratas, mejoró la GFR del riñón isquémico y aumentó la excreción fraccional de  $\text{Na}^+$  (FENa), como se muestra en el Ejemplo 1 más adelante. Además, la administración crónica de S-(-)-N-propargil-1-aminoindano a ratas con CHF hizo mejorar la GFR restableciéndola casi a niveles normales, y potenció tanto la velocidad de flujo urinario como la excreción de  $\text{Na}^+$ , como se muestra en el Ejemplo 2.

El agente activo usado en la presente invención es S-(-)-N-propargil-1-aminoindano (descrito, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 6.277.886).

En otra realización preferida, el agente activo es una sal farmacéuticamente aceptable de S-(-)-N-propargil-1-aminoindano, incluyendo las sales mesilato, maleato, fumarato, tartrato, hidrocloreuro, hidrobromuro, esilato, p-toluenosulfonato, benzoato, acetato, fosfato y sulfato.

En el presente texto se describen además análogos de N-propargil-1-aminoindano, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los análogos son los compuestos descritos en la patente de EE.UU. n° 5.486.541, tales como 4-fluoro-N-propargil-1-aminoindano, 5-fluoro-N-propargil-1-aminoindano, 6-fluoro-N-propargil-1-aminoindano, un enantiómero de los mismos y sus sales de adición aceptables farmacéuticamente y los compuestos descritos en la patente de EE.UU. n° 6.251.938, tales como (rac) -3- (N-metil, N-propil-carbamiloxi)- $\alpha$ -metil-N'-propargil fenetilamina HCl; (rac) -3 - (N, N-dimetil-carbamiloxi)- $\alpha$ -metil-N'-metil, N'-propargil fenetilamina HCl; (rac) -3 - (N-metil, N-hexil-carbamiloxi)- $\alpha$ -metil-N'-metil, N'-propargil fenetilamina mesilato; (rac) -3- (N-metil, N-ciclohexil-carbamiloxi)- $\alpha$ -metil-N'-metil, N'-propargilfenetil HCl, y (S) -3- (N -metil, N-hexil-carbamiloxi)- $\alpha$ -metil-N'-metil,N'-propargil fenetilamina etano-sulfonato. Otros análogos son los compuestos descritos en la patente de EE.UU. n° 6.303.650, tales como (rac) 6-(N-metil, N-etil-carbamiloxi)-N'-propargil-1-aminoindano HCl; (rac) 6 - (N, N- dimetil, carbamiloxi)-N'-metil-N'-propargil-1-aminoindano HCl; (rac) 6-(N-metil, N-etil-N'-carbamiloxi-propargil-1-amino-tetralina HCl; (rac) 6 - (N, N-dimetil-tiocarbamiloxi)-1-aminoindano HCl; 6 (rac) - (N-propil-carbamiloxi-N'-propargil-1-aminoindano HCl; (rac) 5-cloro-6-(N- metil, N-propil-carbamiloxi)-N'-propargil-1-aminoindano HCl; (S) -6 - (N-metil, N-propil-carbamiloxi)-N'-propargil-1-aminoindano hemi-(L)-tartrato, y 6-(N-metil, N-etil-carbamiloxi)-N' -metil, N'-propargil-1-aminoindano descritos en la patente de EE.UU. n° 6.462.222.

En el presente texto se describen además una propargilamina alifática que se describe en las patentes de EE.UU. Nos. 5.169.868, 5.840.979 y 6.251.950, tal como los compuestos N-(1-heptil) propargilamina; N-(1-octil) propargilamina; N-(1-nonil) propargilamina; N-(1-decil) propargilamina; N-(1-undecil) propargilamina; N-(1-dodecil) propargila-

mina; R-N-(2-butil) propargilamina; R-N-(2-pentil) propargilamina; R-N-(2-hexil) propargilamina; R-N-(2-heptil) propargilamina; R-N-(2-octil) propargilamina; R-N-(2-nonil) propargilamina; R-N-(2-decil) propargilamina, R-N-(2-undecil) propargilamina; R-N-(2-dodecil) propargilamina; N-(1-butil)-N-metilpropargilamina; N-(2-butil)-N-metilpropargilamina; N-(2-pentil)-N-metilpropargilamina; N-(1-pentil)-N-metilpropargilamina; N-(2-hexil)-N-metilpropargilamina; N-(2-heptil)-N-metilpropargilamina, N-(2-decil)-N-metilpropargilamina; N-(2-dodecil)-N-metilpropargilamina; R (-)-N-(2-butil)-N-metilpropargilamina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se describen también selegilina, desmetilselegilina o norprenil, pargilina, clorgilina y el compuesto (N-metil-N-propargil-10-aminometil-dibenzo [b,f] oxepin (conocido como CGP 3466, descrito en Zimmermann et al., 1999).

La composición farmacéutica proporcionada por la presente invención puede estar en forma sólida, semisólida o líquida, y puede incluir además cargas, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y otros ingredientes y excipientes inertes. La composición puede ser administrada por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía intravenosa, oral, parenteral, rectal o transdérmica. La dosificación dependerá del estado del paciente y la gravedad de la enfermedad y se determinará como considere apropiado el médico.

En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un sólido y la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración oral, incluyendo comprimidos, píldoras comprimidas o recubiertas, grageas, bolsitas, cápsulas de gelatina dura o blanda, y comprimidos sublinguales. En una realización más preferida, la composición farmacéutica es un comprimido que contiene una cantidad de agente activo en el intervalo de 0,1 a 100 mg, preferentemente de 1 mg a aproximadamente 10 mg.

En otra realización, el vehículo aceptable farmacéuticamente es un líquido y la composición farmacéutica es una solución inyectable. La cantidad del agente activo en la solución inyectable está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a 100 mg/kg, más preferentemente de 1 mg/kg a 10 mg/kg.

Para administración parenteral la invención proporciona ampollas o viales que incluyen una solución o emulsión acuosa o no acuosa. Para la administración rectal se proporcionan supositorios con vehículos hidrófilos o hidrófobos (gel).

La dosificación y frecuencia de administración del fármaco dependerá de la edad y el estado del paciente, el tipo de trastorno y su gravedad, y se determinará de acuerdo con el criterio del médico. Puede presumirse que para el tratamiento preventivo de sujetos susceptibles a la insuficiencia renal se necesitarán dosis más bajas, mientras que en los casos agudos se suministrarán dosis más altas.

En una realización de la invención, el agente activo se administra solo. En otras realizaciones de la invención, el agente activo se administra en combinación con otro fármaco conocido para el tratamiento de la insuficiencia renal, bien sea antes, al mismo tiempo o después de dicho fármaco conocido.

Los siguientes ejemplos ilustran ciertas características de la presente invención.

## EJEMPLOS

### Materiales y Métodos.

**(i) Materiales.** La rasagilina y su enantiómero S (-)-N-propargil-1-aminoindano fueron donados gentilmente por Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Petaj Tikva, Israel).

**(ii) Animales.** Los estudios se realizaron en ratas Sprague Dawley (Harlan Laboratories Ltd., Jerusalén, Israel), con un peso de 290 ~ 330 g. Los animales se mantuvieron en una habitación con temperatura controlada, y fueron alimentados con pienso estándar para ratas, con un contenido del 0,5% de NaCl, y agua normal *ad libitum*. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con las normas del Comité Technion para la Supervisión de los Experimentos con Animales (Haifa, Israel). Las ratas se sometieron a uno de los protocolos experimentales, descritos en los Ejemplos 1 y 2 más adelante en el presente texto.

**(iii) Análisis químicos.** La concentración de sodio en plasma y orina se determinó por fotometría de llama (modelo IL 943, Instrumentation Laboratory). Las concentraciones de inulina y creatinina se determinaron por el método colorimétrico de antrona. La velocidad de filtración glomerular (GFR) se equiparó con el aclaramiento de la inulina o de la creatinina.

**(iv) Análisis estadístico.** La significación estadística se evaluó mediante el análisis unidireccional de la varianza (ANOVA), ANOVA para medidas repetidas, o ANOVA de dos vías, según los casos. La prueba de Dunnett se utilizó para las comparaciones de datos de cada grupo. Un valor  $P < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo. Los datos se presentan como la media  $\pm$  S.E.M.

En los experimentos que siguen, el objetivo de los autores de la presente invención fue examinar la eficacia de rasagilina (ejemplo de referencia) y su isómero S, S (-)-N-propargil-1-aminoindano, en dos protocolos experimentales diferentes: (i) la eficacia renoprotectora en la isquemia renal, y (ii) la función renal en ratas con insuficiencia cardiaca experimental.

### 5 **Ejemplo 1. Estudios agudos - Efectos de la rasagilina o el S(-)-N-propargil-1-aminoindano sobre los parámetros de aclaramiento renal en ratas con isquemia renal.**

10 Este protocolo fue diseñado para evaluar los efectos reno-protectores de la rasagilina y el S(-)-N-propargil-1-aminoindano en un modelo de lesión por isquemia renal-reperfusión (IRI) en ratas de insuficiencia renal aguda (ARF). Para este propósito, los efectos de la rasagilina o bien del S(-)-N-propargil-1-aminoindano sobre los parámetros de aclaramiento renal, es decir, la velocidad de filtración glomerular (TFG), tasas de excreción absoluta y fraccional de sodio ( $U_{Na}V$  y  $FE_{Na}$ , respectivamente), y flujo urinario ( $V$ ), se estudiaron en ratas que fueron sometidas a isquemia renal. Las ratas que se sometieron al mismo procedimiento, pero que fueron tratadas con vehículo, sirvieron como testigos.

15 El procedimiento quirúrgico para la inducción de la isquemia renal se ha descrito previamente (Sela et al., 1992). Brevemente, los animales fueron anestesiados con Inactin (100 mg / kg, i.p.), puestos en una mesa quirúrgica termorregulada (37° C), y preparados para estudios hemodinámicos y de aclaramiento (Brodsky et al., 1998). Después de la traqueotomía, se insertaron tubos de polietileno (PE<sub>50</sub>) en la arteria carótida, la vena yugular y la vejiga urinaria para la monitorización de la presión arterial, la infusión de soluciones diferentes y las recolecciones de orina, respectivamente. Una solución de 2% de inulina en solución salina al 0,9% se infundió a lo largo de todo el experimento a razón de 1,0% del peso corporal por hora. Después de la cirugía y un período de equilibrado de 60 minutos, se obtuvieron dos períodos de aclaramiento de línea base de 30 minutos cada uno. Después, se expuso el riñón izquierdo y la arteria renal se pinzó durante cuarenta y cinco minutos de isquemia, seguidos por 60 min de reperfusión. El riñón derecho sirvió como testigo, para cada animal. Treinta minutos antes de la inducción de la isquemia renal, los animales fueron tratados con rasagilina o bien con S(-)-N-propargil-1-aminoindano, administrados en forma de inyección en bolo (1,0 mg / kg, i. v.), seguido de una infusión sostenida de los fármacos en una dosis de 2 mg / kg / h a lo largo de todo el experimento. Los animales tratados con solución salina sirvieron como testigos. Entonces, se obtuvieron dos períodos adicionales de aclaramiento bajo la influencia del fármaco. El volumen de orina se determinó gravimétricamente. Se obtuvieron muestras de sangre en la mitad de cada segundo período de aclaramiento.

20 Como se muestra en las Figs. 1A-1B, parece que el S(-)-N-propargil-1-aminoindano, y en menor medida la rasagilina, mejoraron la función del riñón isquémico, así como la función del riñón normal testigo. La Fig. 2A muestra que el S(-)-N-propargil-1-aminoindano, y en mayor medida la rasagilina, hicieron aumentar la excreción fraccional de  $Na^+$  ( $FE_{Na}$ ) por el riñón normal. En cambio, el S(-)-N-propargil-1-aminoindano mejoró la  $FE_{Na}$  por el riñón isquémico más que la rasagilina (Fig. 2B).

### 35 **Ejemplo 2. Estudios crónicos - Efectos de la administración crónica de rasagilina o S(-)-N-propargil-1-aminoindano sobre el volumen de orina y la excreción de sodio en ratas con CHF.**

Este protocolo se diseñó para evaluar los efectos de la administración a largo plazo (14 días) de rasagilina o S(-)-N-propargil-1-aminoindano sobre el aclaramiento renal y los parámetros excretorios en ratas con insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) experimental, inducida por la colocación de una fístula aortocava (ACF) entre la aorta abdominal y la vena cava inferior, como se describe en Abassi et al. (2001).

40 De forma resumida, la aorta abdominal y la vena cava inferior fueron expuestas por medio de una incisión media abdominal bajo anestesia con pentobarbital (60 mg / kg, i. p.), y fue creada quirúrgicamente una ACF en la pared común de los dos vasos (lado a lado, 1,2 mm de DO). Después de la cirugía, se dejó que las ratas se recuperasen y se albergaron en jaulas metabólicas individuales para las medidas del volumen diario de orina y de la excreción urinaria de sodio y potasio.

45 La rasagilina o el S(-)-N-propargil-1-aminoindano se disolvieron en el agua de beber y se administraron por vía oral a una dosis de 1 o 7,5 mg / kg / día durante 5 días a ratas normales. Después de este período, los animales se sometieron o bien a una operación ficticia (n = 5) o bien a la creación de la fístula aortocava (ACF) (n = 6) como se describió anteriormente. Estos grupos experimentales fueron tratados diariamente por alimentación forzada con 1 o 7,5 mg / kg de rasagilina o S(-)-N-propargil-1-aminoindano durante 14 días más, y se midió su volumen diario de orina y la excreción de sodio. Las ratas tratadas con vehículo (agua) sirvieron como testigos. Después de la finalización del período de tratamiento, los animales de los distintos grupos experimentales fueron sacrificados por decapitación, y su sangre se recogió en tubos pre-enfriados. Las concentraciones de creatinina en plasma y orina de las muestras fueron medidas el último día del experimento, y la prueba de aclaramiento de creatinina (CCT) fue equiparada con el aclaramiento renal ( $C_{Cr}$ ), que es igual a la velocidad de filtración glomerular (GFR). Las ratas con operación ficticia o los animales con fístula arteriovenosa tratados con vehículo sirvieron como testigos.

- 5 Como se describió previamente (Abassi et al., 2001), en las ratas con CHF se atenuó tanto el volumen urinario absoluto como el relativo. Las Figs. 3A - 3D muestran que la administración crónica de dosis bajas (1 mg/kg/día) o altas (7,5 mg/kg/día) de rasagilina a ratas con CHF no afectó significativamente al volumen urinario diario o acumulado (Figs. 3A - 3B); sin embargo, la dosis 7,5 mg/kg/día de S-(-)-N-propargil-1-aminoindano hizo aumentar significativamente tanto el volumen urinario diario como el acumulado (Figs. 3C - 3D) ( $P < 0,05$ ). Por ejemplo, el volumen urinario acumulado el día 18 aumentó en un 44% desde  $176,6 \pm 7,6$  (en CHF + vehículo) hasta  $254,2 \pm 21,7$  ml (en CHF + 7,5 mg/kg/día (Fig. 3D). A la dosis más baja (1 mg/kg/día), el S-(-)-N-propargil-1-aminoindano hizo aumentar de forma moderada ambos parámetros, pero el efecto no fue estadísticamente significativo.
- 10 Además de la reducción del volumen de orina, como se muestra en las Figs. 4A - 4D, tanto la excreción de  $\text{Na}^+$  absoluta como la acumulada se redujeron en las ratas CHF en comparación con las ratas testigo ( $P < 0,05$ ). Aunque parece que a partir del día 12 en adelante había un aumento en la excreción diaria de  $\text{Na}^+$ , la rasagilina no afectó significativamente ni a la excreción de  $\text{Na}^+$  diaria ni a la acumulada (Figs. 4A-4B). En cambio, ambas dosis de S-(-)-N-propargil-1-aminoindano hicieron aumentar significativamente ( $P < 0,05$ ) la excreción diaria y la acumulada de  $\text{Na}^+$  (Figs. 4C - 4D). Por ejemplo, la dosis de 7,5 mg/kg/día de S-(-)-N-propargil-1-aminoindano hizo aumentar la excreción de  $\text{Na}^+$  (calculada el día 18) a  $31177 \pm 118,2 \mu\text{Eq}/2$  semanas (Fig. 4D).
- 15 Finalmente, como han publicado Abassi et al. (2001), la GFR se redujo en ratas con CHF desde  $1,66 \pm 0,26$  ml/min (en los testigos con operación ficticia) hasta  $0,73 \pm 0,23$  ml/min ( $P < 0,01$ ). De acuerdo con la mejora de los parámetros diuréticos y natriuréticos por el S-(-)-N-propargil-1-aminoindano en ratas con CHF, el S-(-)-N-propargil-1-aminoindano a razón de 1 y 7,5 mg/kg/día hizo aumentar la GFR de  $0,73 \pm 0,23$  ml/min hasta  $1,49 \pm 0,26$  ml/min y  $1,18 \pm 0,16$  ml/min, respectivamente, como se muestra en la Fig. 5. Tomados en su conjunto, estos datos sugieren que el S-(-)-N-propargil-1-aminoindano podría mejorar la función renal en el estado patológico de insuficiencia renal.
- 20

## REFERENCIAS

- Abassi, Z. Haramati, A. Hoffman, A. Burnett Jr, J. C. Winaver, J., Effect of converting-enzyme inhibition on renal response to ANF in rats with experimental heart failure, *Am J Physiol.*, **1990**, 259, R84 - R89
- 5 Abassi, Z. A. Brodsky, S. Karram, T. Dobkin, I. Winaver, J. Hoffman, A., Temporal changes in natriuretic and antinatriuretic systems after closure of a large arteriovenous fistula, *Cardiovasc Res.*, **2001**, 51, 567 - 576
- Am, O. B. Amit, T. Youdim, M. B. H., Contrasting neuroprotective and neurotoxic actions of respective metabolites of anti-Parkinson drugs rasagiline and selegiline, *Neurosci. Lett.*, **2004**, 355, 169 - 172
- Arendshorst, W. J. Finn, W. F. Gottschalk, C.W., Pathogenesis of acute renal failure following temporary renal ischemia in the rat, *Circ Res*, **1975**, 37, 558 - 568
- 10 Birkmayer, W. Riederer, P. Youdim, M. B. H. Linauer, , The potentiation of anti-kinetic effect after Ldopa treatment by an inhibitor of MAO-B deprenyl, *J. Neural. Transm.*, **1975**, 36, 303 - 326
- Brodsky, S. Gurbanov, K. Abassi, Z. Hoffman, A. Ruffolo Jr, R. R. Feuerstein, G.Z. Winaver, J., Effects of eprosartan on renal function and cardiac hypertrophy in rats with experimental heart failure, *Hypertension*, **1998**, 32, 746 - 752
- 15 Brooks, D. J. Sagar, H., UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomized, placebo controlled, double blind, six month study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **2003**, 74, 1071 - 1079
- Canavese, C. Strattaand, P. Vercellone, A., The case for oxygen free radicals in the pathogenesis of ischemic acute renal failure, *Nephron*, **1988**, 49, 9 - 15
- 20 Cristol, J.P. Thiernemann, C. Mitchell, A. Walder, C. Vane, J. R., Support of renal blood flow after ischemic-reperfusion injury by endogenous formation of nitric oxide and of cyclo-oxygenase vasodilator metabolites, *Br. J. Pharmacol*, **1993**, 109, 188 - 194
- Dzau, V. J., Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure, *Kidney Int.*, **1987**, 31, 1402 - 1415
- Eliash, S., Speiser, Z., Cohen, S., Rasagiline and its (S) enantiomer increase survival and prevent stroke in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats, *J. Neural Transm.*, **2001**, 108, 909 - 923
- 25 Finberg, J. P. Ari, G. Lavian, G. Hovevey-Sion, D., Modification of alpha-2 presynaptic receptor activity and catecholamine release following chronic MAO inhibition, *J Neural Transm Suppl.*, **1990**, 32, 405 - 412
- Finberg, J. P. M. Lamensdorf, I. Weinstock, M. Schwartz, M. Youdim, M. B. H., Pharmacology of rasagiline (N-propargyl-IR-aminoindan), *Adv. Neurol.*, **1999**, 80, 495-501
- 30 Glezer, S. Finberg, J. P., Pharmacological comparison between the actions of methamphetamine and 1-aminoindan stereoisomers on sympathetic nervous function in rat vas deferens, *Eur. J. Pharmacol.*, **2003**, 472, 173 - 177
- Green, J. Abassi, Z. Winaver, J. Skorecki, K., Acute renal failure: clinical and pathophysiological aspects. En *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 3<sup>a</sup> ed., **2000**, editado por D. W. Seldin y G. Giebisch. Philadelphia: Lippincott-Raven
- Greene, E. L. Paller, M. S., Oxygen free radicals in acute renal failure. *Miner Electrolyte Metab.*, **1991**, 17, 124 - 132
- 35 Hillege, H. L. Girbes, A. R. de Kam, P. J. Boomsma, F. de Zeeuw, D. Charlesworth, A. Hampton, J.R. van Veldhuisen, D.J., Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure, *Circulation*, **2000**, 102, 203 - 210
- Hostetter, T. H. Pfeffer, J. M. Pfeffer, M.A. Dworkin, L.D. Braunwald, E. Brenner, B. M., Cardioresnal hemodynamics and sodium excretion in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol.*, **1983**, 245, H98 - H103
- 40 Kraemer, T. Maurer, H. H., Toxicokinetics of amphetamines: metabolism and toxicokinetic data of designer drugs, amphetamine, methamphetamine, and their N-alkyl derivatives. *Ther. Drug. Monit.*, **2002**, 24, 277 - 289
- Kribben, A. Edelstein, C. L. Schrier, R. W., Pathophysiology of acute renal failure. *J. Nephrol.*, **1999**, 12 (Suppl. 2), S142 - S151

- Lavian, G. Finberg, J. P. Youdim, M. B. H., The advent of a new generation of monoamine oxidase inhibitor antidepressants: pharmacologic studies with moclobemide and brofaromine, *Clin. Neuropharmacol.*, **1993**, 16 (Suppl. 2), S1 - 7
- 5 Lees, A. Show, K. M. Kahout, L.J. Stem, G. Elsworth, J.D. Sandler, M. Youdim, M. B. H., Deprenyl in Parkinson's Disease, *Lancet*, **1977**, 2, 791 - 795
- Lees, A. J., Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. Parkinson Disease Research Group of the United Kingdom, *Br. Med. J.*, **1995**, 311, 1601 - 1607
- 10 Mandel, S. Grunblatt, E. Riederer, P. Gerlach, M. Levites, Y. Youdim, M. B. H., Neuroprotective strategies in Parkinson's disease: an update on progress, *CNS. Drugs.*, **2003**, 17, 729 - 762
- Parkinson Study Group (Datatop), Selegiline and Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, **1989**, 321, 1364 - 1371
- Schrier, R. W. Gurevich, A. K. Cadnapaphornchai, M. A., Pathogenesis and management of sodium and water retention in cardiac failure and cirrhosis, *Semin Nephrol.*, **2001**, 21, 157 - 172
- 15 Schrier, R. W. Wang, W. Poole, B. Mitra, A., Acute renal failure: definitions, diagnosis, patogenesis and therapy, *J. Clin. Invest.*, **2004**, 114, 5 - 14
- Shin, H. S., Metabolism of selegiline in humans: Identification, excretion and stereochemistry of urine metabolites, *Drug. Metab. Dispos.*, **1997**, 25, 657 - 662
- Simpson, L. L., Evidence that deprenyl, a type B monoamine oxidase inhibitor is an indirectly acting sympathomimetic amine, *Biochem. Pharmacol.*, **1978**, 27, 1591 - 1595
- 20 Youdim, M. B. H. Gross, A. Finberg, J. P., Rasagiline [N-propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B, *Br. J. Pharmacol.*, **2001**, 132, 500 - 506
- Youdim, M. B. H., Rasagiline: an antiparkinson drug with neuroprotective activity, *Expert. Rev., Neurotherapeutics*, **2003**, 3, 737 - 749

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. El uso de un agente activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la insuficiencia renal aguda (ARF, por sus siglas en inglés), en el que dicho agente activo se elige entre el S-(-)-N-propargil-1-amino-indano o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.
2. El uso según la reivindicación 1ª, en el que dicho agente activo es el S-(-)-N-propargil-1-amino-indano.
3. El uso según la reivindicación 1ª, en el que dicho ingrediente activo es una sal aceptable farmacéuticamente del S-(-)-N-propargil-1-amino-indano.
- 10 4. El uso según la reivindicación 3ª, en el que dicha sal aceptable farmacéuticamente se elige entre la sal mesilato, la sal esilato, la sal sulfato, la sal maleato, la sal fumarato, la sal tartrato, la sal hidrobromuro, la sal p-toluenosulfonato, la sal benzoato, la sal acetato, la sal fosfato y la sal hidrocioruro del S-(-)-N-propargil-1-aminoindano.
5. El uso según la reivindicación 1ª, en el que dicha ARF está provocada por una insuficiencia cardiaca congestiva.
- 15 6. Un agente activo farmacéuticamente elegido entre el S-(-)-N-propargil-1-amino-indano o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de la insuficiencia renal aguda (ARF).
7. El agente activo farmacéuticamente como se define en la reivindicación 6ª, para el uso como se define en la reivindicación 6ª, en el que dicha ARF es causada por una insuficiencia cardiaca congestiva.

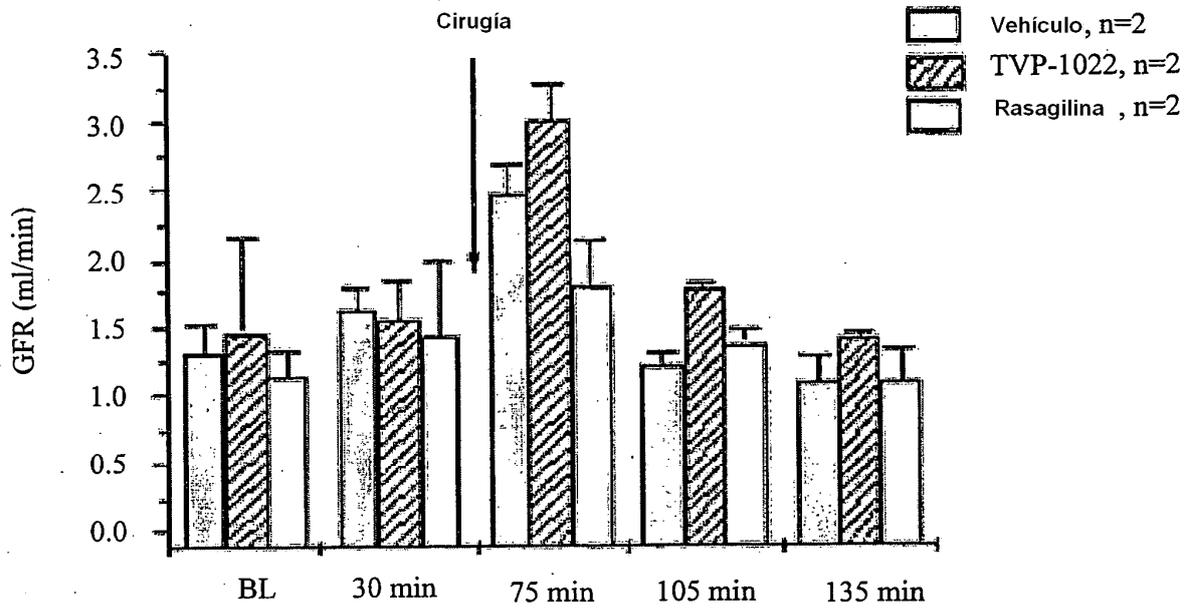


Fig. 1A

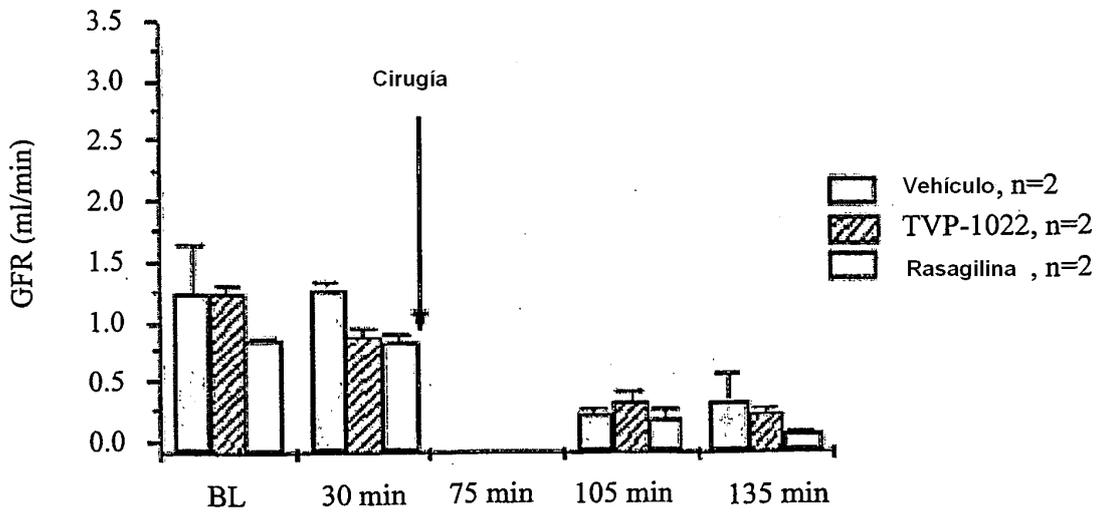


Fig. 1B

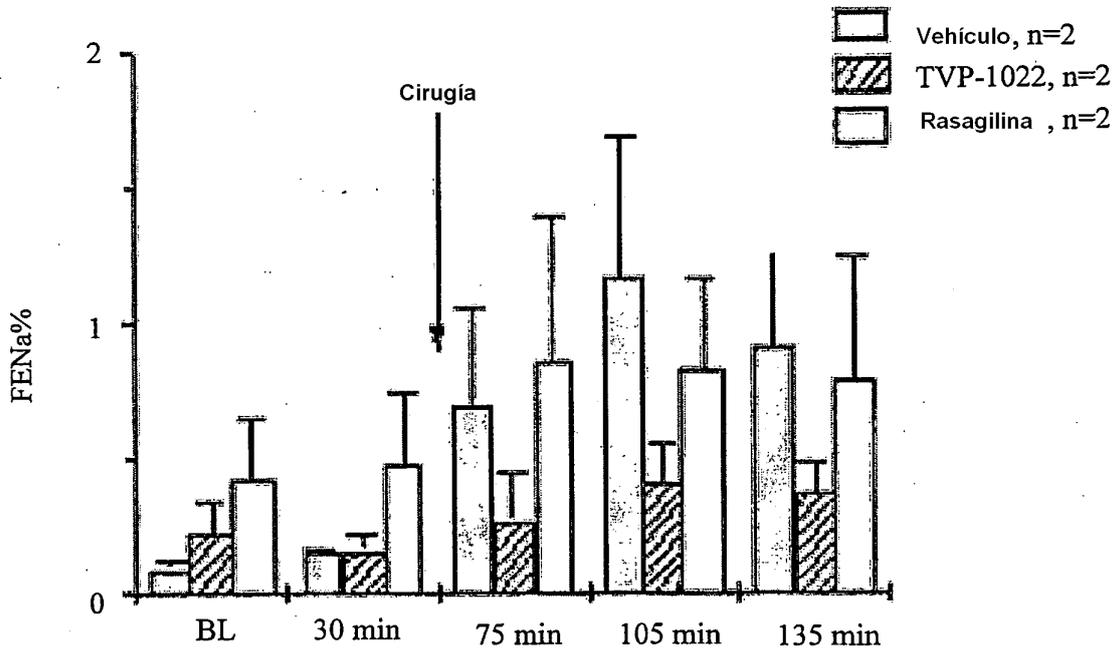


Fig. 2A

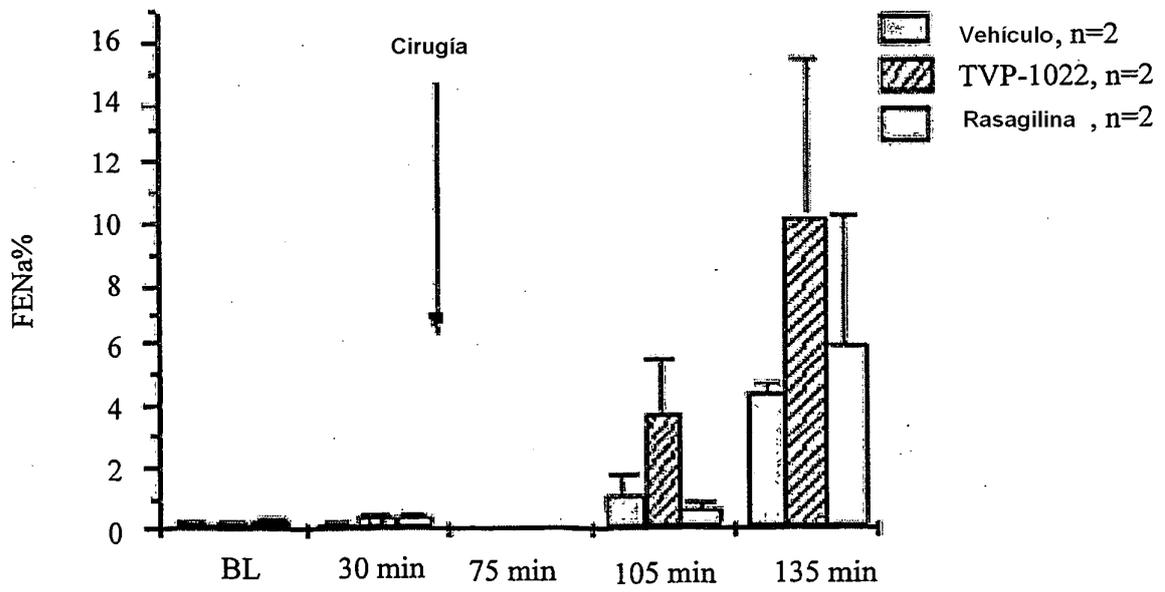


Fig. 2B

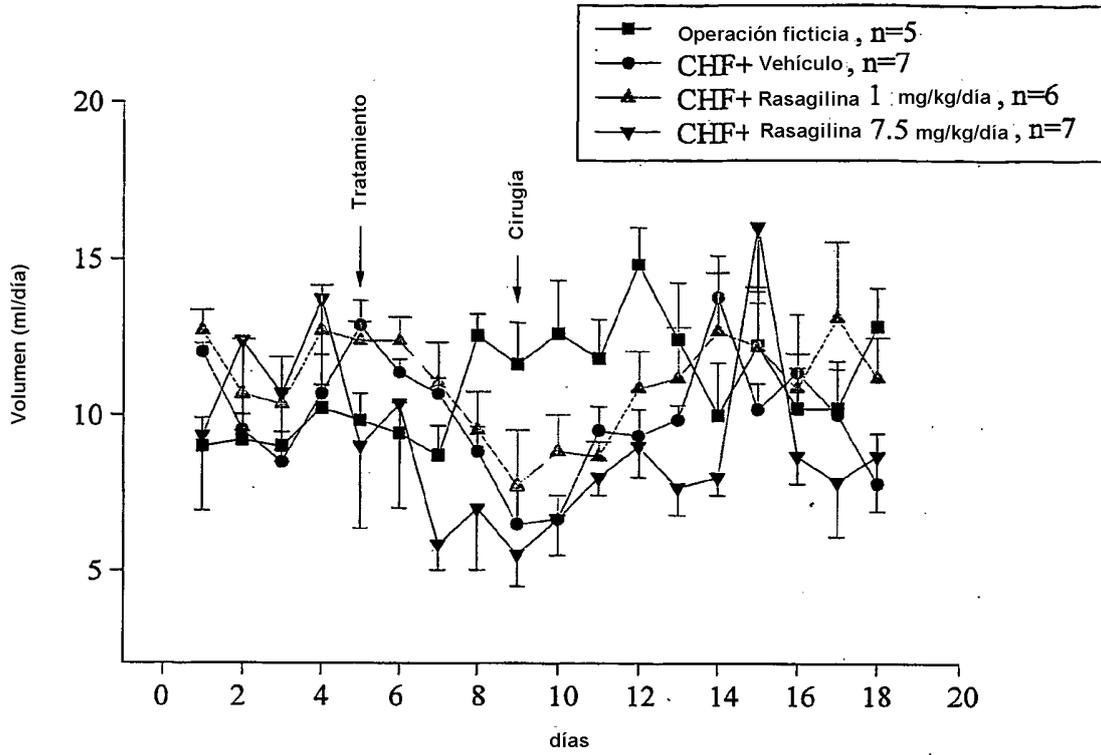


Fig. 3A

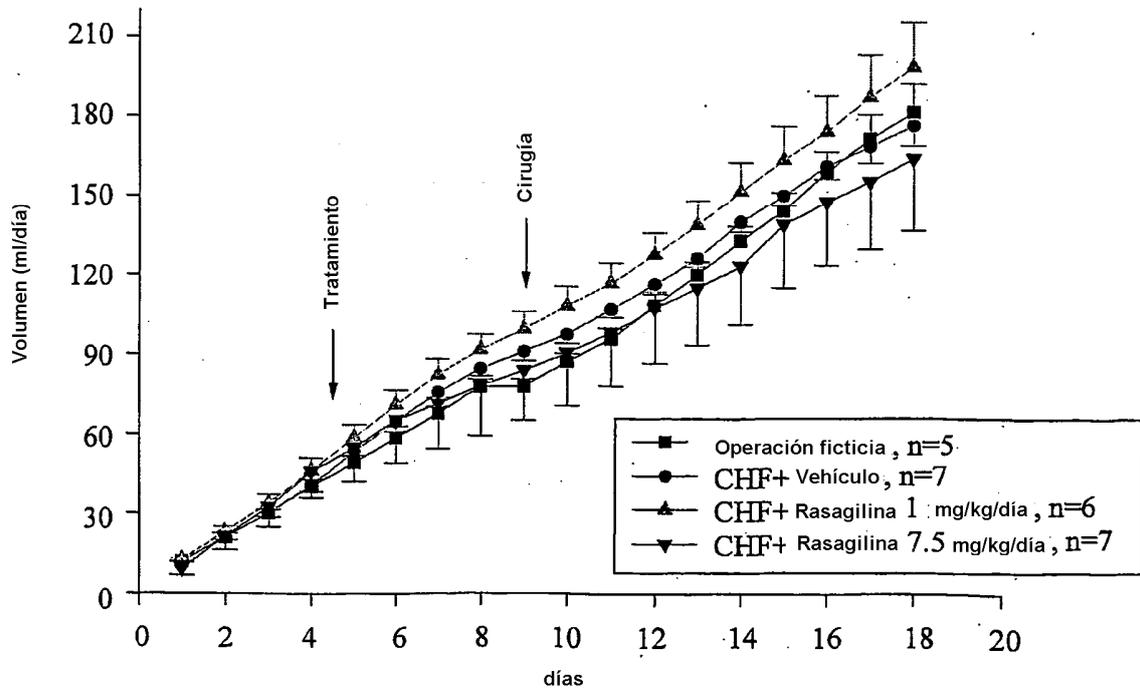


Fig. 3B

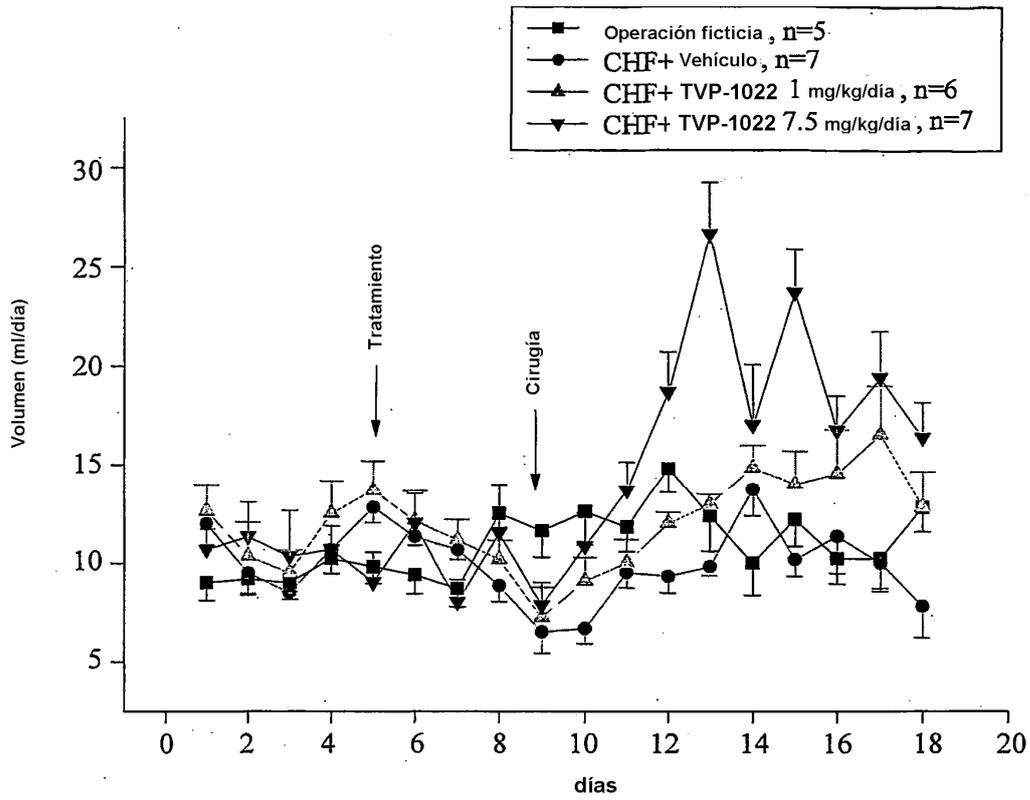


Fig. 3C

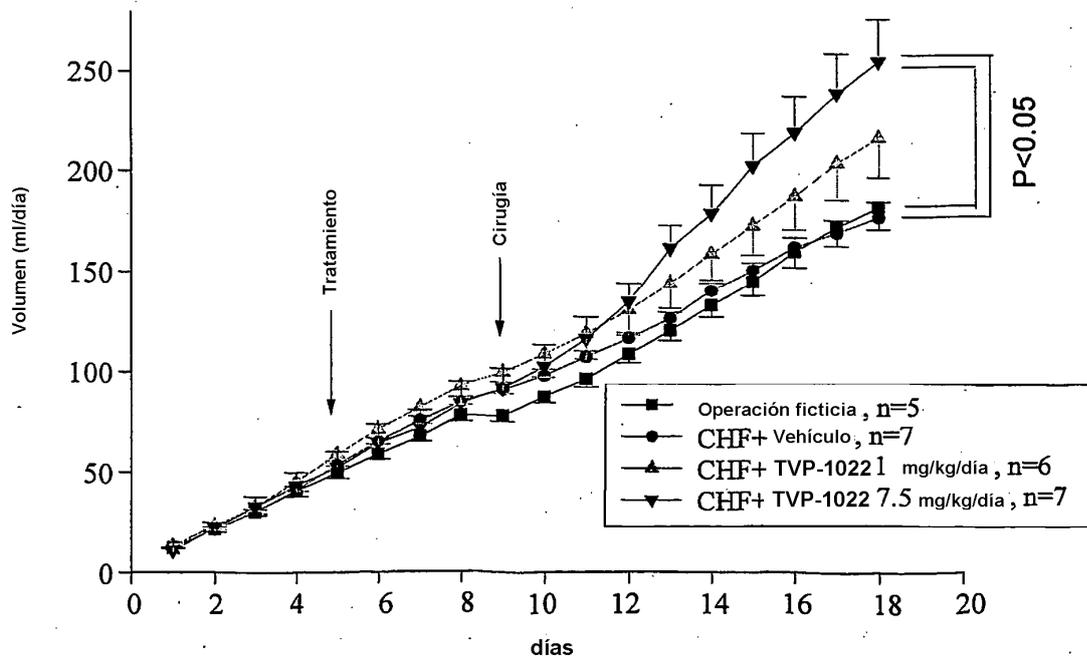


Fig. 3D

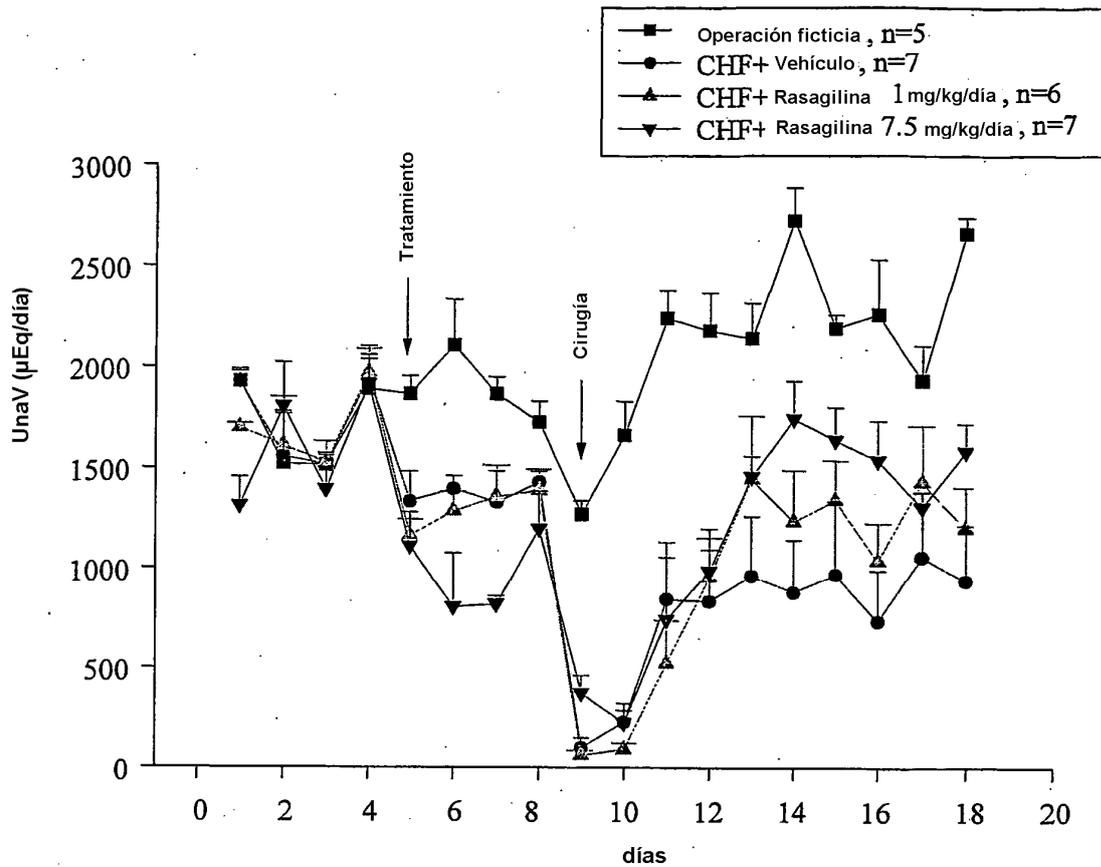


Fig. 4A

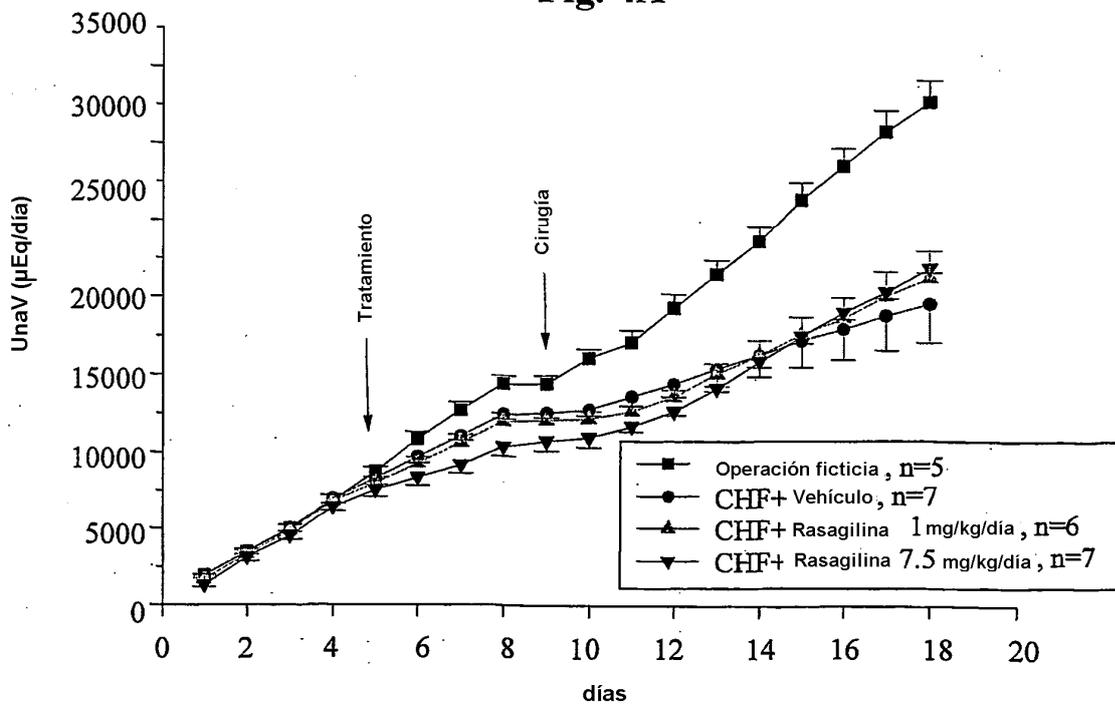


Fig. 4B

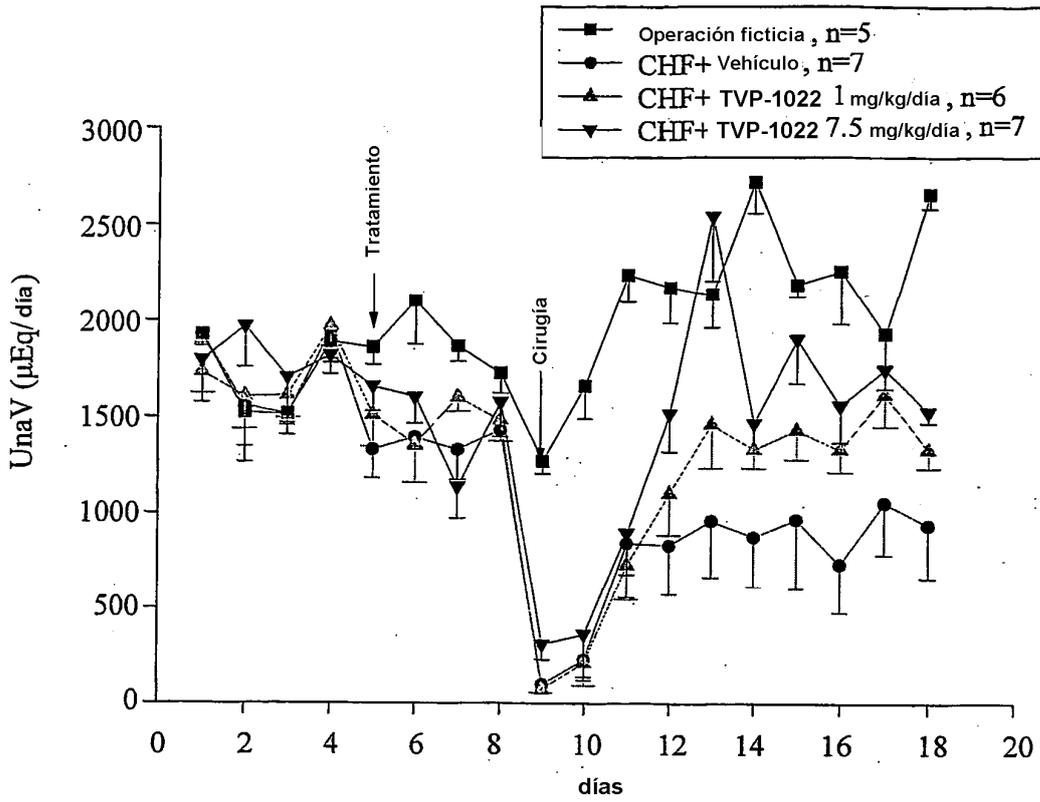


Fig. 4C

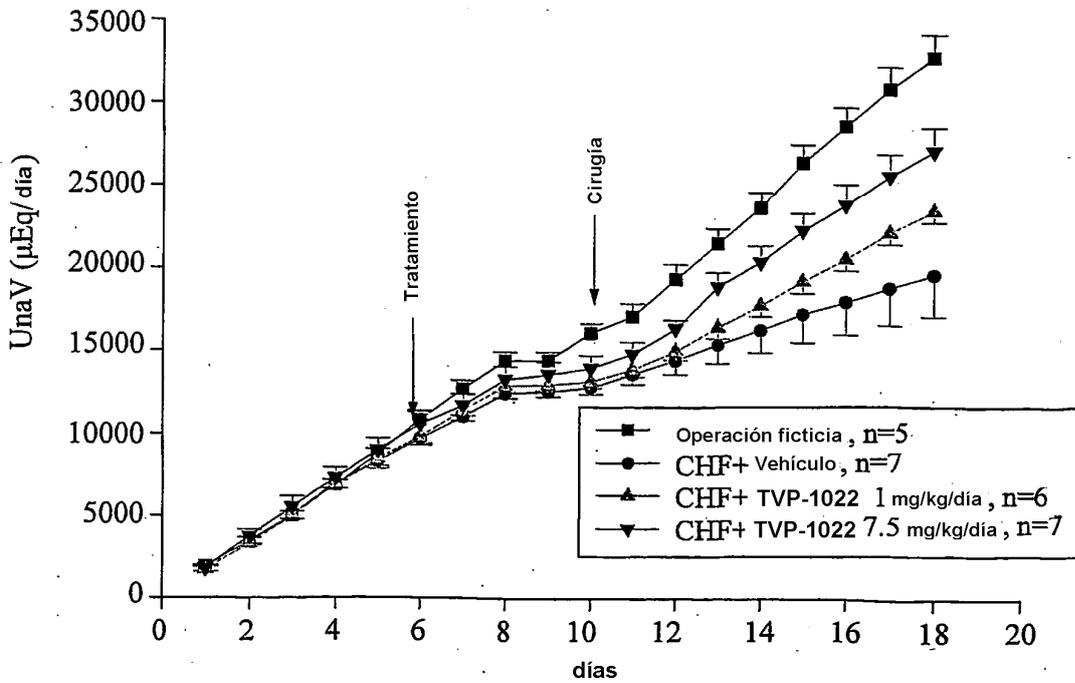
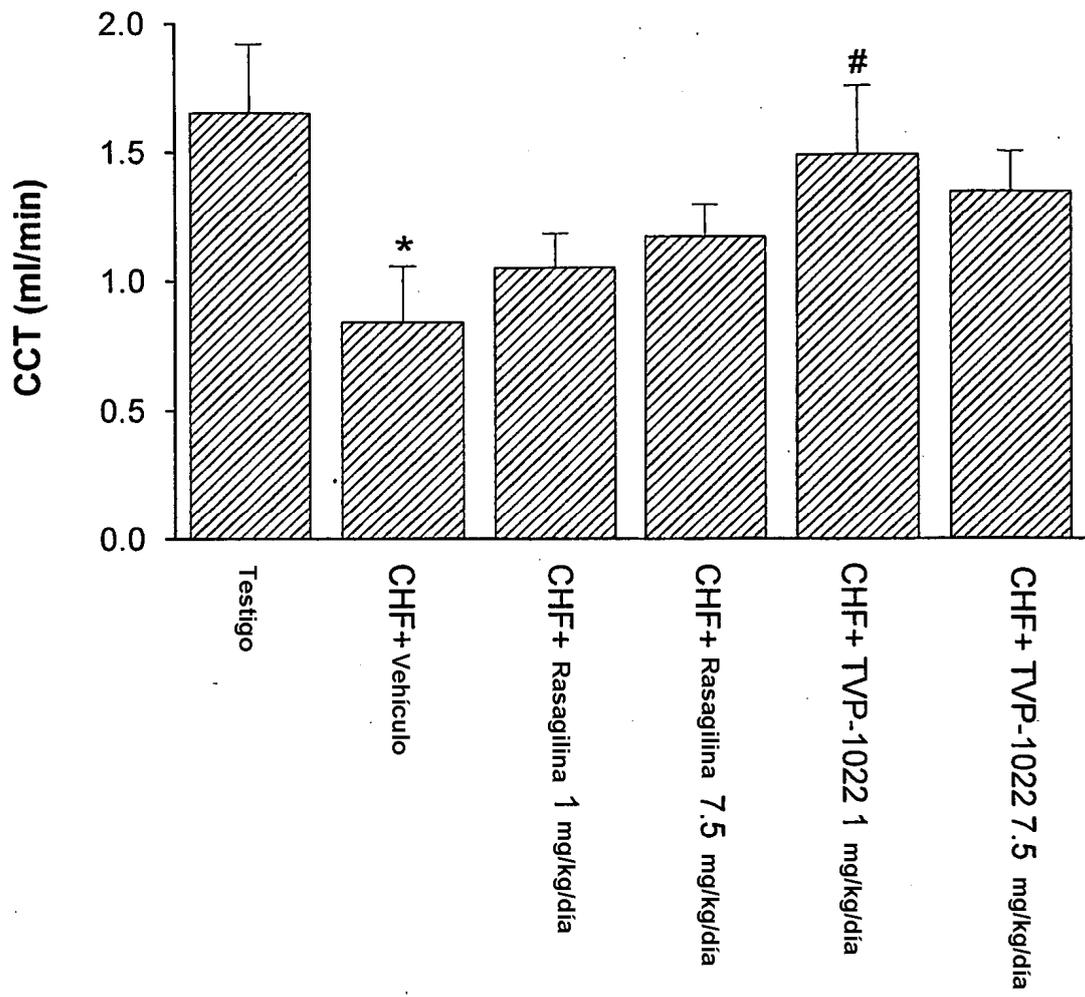


Fig. 4D



**Fig. 5**