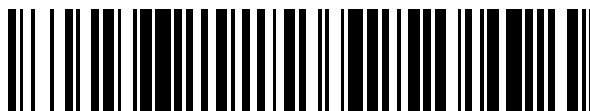


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 404**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/135** (2006.01)

**A61K 38/02** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2006 E 06720863 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 1848415**

54 Título: **Terapia de combinación con acetato de glatiramer y rasagilina para el tratamiento de esclerosis múltiple**

30 Prioridad:

**17.02.2005 US 654012 P**

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

**23.08.2013**

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.  
(100.0%)  
5 BASEL STREET, P.O. BOX 3190  
49131 PETACH-TIKVA, IL**

72 Inventor/es:

**KREITMAN, RIVKA;  
HAYARDENY, LIAT;  
LEVY, RUTH y  
BLAUGRUND, ERAN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 420 404 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

Terapia de combinación con acetato de glatiramero y rasagilina para el tratamiento de esclerosis múltiple

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a terapia de combinación para tratar esclerosis múltiple.

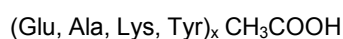
**5 Antecedentes de la invención**

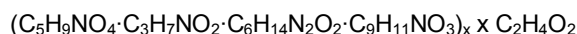
Una de las enfermedades neurológicas más comunes en seres humanos adultos es la esclerosis múltiple. Esta afección es una enfermedad inflamatoria crónica del SNC caracterizada patológicamente por desmielinización. Existen cinco formas principales de esclerosis múltiple 1) esclerosis múltiple benigna; 2) esclerosis múltiple recidivante remitente (EMRR); 3) esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS); 4) esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP); y 5) esclerosis múltiple progresiva recidivante (EMPR). La esclerosis múltiple benigna está caracterizada por 1-2 reagudizaciones con recuperación completa, no existe discapacidad duradera y no hay progresión de la enfermedad durante 10-15 años después del brote inicial. No obstante, la esclerosis múltiple benigna puede progresar dando otras formas de esclerosis múltiple. Los pacientes que padecen EMRR experimentan reagudizaciones esporádicas o recidivas, así como periodos de remisión. Las lesiones y la evidencia de pérdida axonal pueden o no pueden ser visibles por MRI en pacientes con EMRR. La EMPS puede desarrollarse a partir de la EMRR. Las pacientes que padecen EMPS tienen recidivas, un grado disminuido de recuperación durante las remisiones, menos frecuencia de remisiones y déficits neurológicos más pronunciados que los pacientes con EMRR. Ventriculos agrandados, que son marcadores de atrofia del cuerpo caloso, el centro de la línea media y la médula espinal son visibles por MRI en pacientes con EMPS. La EMPP está caracterizada por una progresión continua de déficits neurológicos crecientes sin ataques distintivos ni remisiones. Lesiones cerebrales, daños en la médula espinal difusos y evidencias de pérdida axonal son evidentes por MRI en pacientes con EMPP. La EMPR tiene periodos de empeoramientos agudos mientras se continúa a lo largo de un transcurso de déficits neuronales crecientes sin remisiones. Las lesiones son evidentes por MRI en pacientes que padecen EMPR (Multiple sclerosis: its diagnosis, symptoms, types and stages, 2003 <<http://www.albany.net/~tjc/multiple-sclerosis.html>>)

Algunos investigadores han planteado la hipótesis de que la esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmunitaria (Compston, Genetic susceptibility to multiple sclerosis, en McAlpine's Multiple Sclerosis, Matthews, B. ed., Londres: *Churchill Livingstone*, 1991, 301-319; Hafler y Weiner, MS: A CNS and systemic autoimmune disease, *Immunol. Today*, 1989, 10:104-107; Olsson, Immunology of multiple sclerosis, *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.*, 1992, 5:195-202). Una hipótesis autoinmunitaria está apoyada por el modelo de encefalomyelitis alérgica experimental (EAE) de esclerosis múltiple, en el que la inyección de determinados componentes de mielina en animales genéticamente susceptibles conduce a desmielinización del SNC mediada por linfocitos T (Parkman, Graft-versus-host Disease, *Ann. Rev. Med.*, 1991, 42: 189-197). Otra teoría con respecto a la patogénesis de la esclerosis múltiple es que un virus, bacteria u otro agente precipita una respuesta inflamatoria en el SNC que conduce a la destrucción de mielina directa o indirecta ("espectadora"), potencialmente con un componente autoinmunitario inducido (Lampert, Autoimmune and virus-induced demyelinating diseases. A review, *Am. J. Path.*, 1978, 91:176-208; Martyn, The epidemiology of multiple sclerosis, in McAlpine's Multiple Sclerosis, Matthews, B., ed., Londres: Churchill Livingstone, 1991, 3-40). Another experimental model of multiple sclerosis, Theiler's murine encephalomyelitis virus (TNEV) (Dal Canto, M.C. y H.L. Lipton. 1977. Multiple sclerosis. Animal model: Theiler's virus infection in mice. *Am. J. Path.* 88:497-500; Rodríguez M. y col. 1987. Theiler's murine encephalomyelitis: a model of demyelination and persistence of virus. *Crit. Rev. Immunol.*, 7:325), apoyan la teoría de que un agente extraño inicia la esclerosis múltiple. En el modelo TMEV, la inyección del virus tiene como consecuencia la desmielinización de la médula espinal.

El acetato de glatiramero (GA), también conocido como copolímero 1, se ha demostrado que es eficaz en el tratamiento de esclerosis múltiple (EM) (Lampert, Autoimmune and virus-induced demyelinating diseases. A review, *Am. J. Path.*, 1978, 91:176-208). Las inyecciones diarias por vía subcutánea de acetato de glatiramero (20 mg/inyección) reducen las tasas de recidiva, la progresión de discapacidad, la aparición de nuevas lesiones por imagen de resonancia magnética (MRI), (Johnson y col., Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group, *Neurol.*, 1995, 45:1268.) y la aparición de "agujeros negros" (Filippi y col., Glatiramero acetate reduces the proportion of MS lesions evolving into black holes, *Neurol.*, 2001, 57:731-733).

COPAXONE® es la denominación comercial de una formulación que contiene acetato de glatiramero como ingrediente activo. El acetato de glatiramero está autorizado para reducir la frecuencia de recidiva en esclerosis múltiple recidivante remitente. El acetato de glatiramero está constituido por sales acetato de polipéptidos sintéticos que contienen cuatro aminoácidos naturales: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina con una fracción molar promedio en el COPAXONE® de 0,141, 0,427, 0,095 y 0,338, respectivamente. En el COPAXONE®, el peso molecular promedio del acetato de glatiramero es 4.700-11.000 daltons. Químicamente, el acetato de glatiramero se denomina (sal) acetato del polímero de ácido L-glutámico con L-alanina, L-lisina y L-tirosina. Su fórmula estructural es:

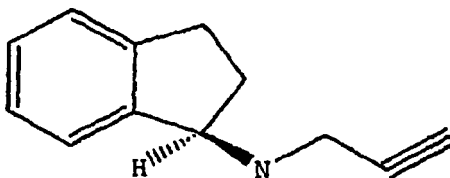




CAS – 147245-92-9.

El calendario de dosificación recomendado de COPAXONE® para esclerosis múltiple recidivante remitente es de 20 mg por día inyectados por vía subcutánea (“COPAXONE® en *Physician’s Desk Reference*, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, 2003, 3214-3218; véanse también patente de Estados Unidos Nº 3.849.550, publicada el 19 de noviembre de 1974 por Teitelbaum y col.; patente de Estados Unidos Nº 5.800.808, publicada el 1 de septiembre de 1998 por Konfino y col.; patente de Estados Unidos Nº 5.858.964, publicada el 12 de enero de 1999 por Aharoni y col.; patente de Estados Unidos Nº 5.981.589, publicada el 9 de noviembre de 1999 por Konfino y col.; patente de Estados Unidos Nº 6.048.898, publicada el 11 de abril de 2000 por Konfino y col.; patente de Estados Unidos Nº 6.054.430, publicada el 25 de abril de 2000 por Konfino y col.; patente de Estados Unidos Nº 6.214.791, publicada el 10 de abril de 2001 por Arnon y col.; patente de Estados Unidos Nº 6.342.476, publicada el 29 de enero de 2002 por Konfino y col.; patente de Estados Unidos Nº 6.362.161, publicada el 26 de marzo de 2002 por Konfino y col., todas las cuales se incorporan al presente documento por referencia).

La rasagilina tiene la denominación química R(+)-N-propargil-1—aminoindano y su fórmula estructural es:



La rasagilina ha mostrado ser eficaz en modelos de apoplejía (Speiser Z. y col.; Eliash S. y col.) y en modelos de traumatismo craneoencefálico (Huang W. y col.). La rasagilina, sus sales, su preparación y su uso para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, trastornos de memoria y otros trastornos neurológicos ha sido el objeto de numerosas patentes, incluidas la patente de Estados Unidos Nº 5.387.612, publicada el 7 de febrero de 1995 por Youdim y col., la patente de Estados Unidos Nº 5.453.446, publicada el 26 de septiembre de 1995 por Youdim y col.; la patente de Estados Unidos Nº 5.457.133, publicada el 10 de octubre de 1995 por Youdim y col.; la patente de Estados Unidos Nº 5.519.061, publicada el 21 de mayo de 1996 por Youdim y col.; la patente de Estados Unidos Nº 5.532.415, publicada el 2 de julio de 1996 por Youdim y col.; la patente de Estados Unidos Nº 5.576.353, publicada el 19 de noviembre 1996 por Youdim y col.; la patente de Estados Unidos Nº 5.599.991, publicada el 4 de febrero 1997 por Youdim y col.; la patente de Estados Unidos Nº 5.668.181, publicada el 16 de septiembre 1997 por Youdim y col.; la patente de Estados Unidos Nº 5.786.390, publicada el 28 de julio de 1998 por Youdim y col.; la patente de Estados Unidos Nº 5.519.061, publicada el 21 de mayo de 1996 por Youdim y col.; la patente de Estados Unidos Nº 5.891.923, publicada el 6 de abril de 1999 por Youdim y col.; la patente de Estados Unidos Nº 5.744.500, publicada el 28 de abril de 1998 por Youdim y col. y la patente de Estados Unidos Nº 6.316.504, publicada el 13 de noviembre de 2002 por Youdim y col., el contenido de las cuales se incorpora por referencia. El documento US 3.316.504 describe el uso de rasagilina para tratar una lista de enfermedades que incluyen esclerosis múltiple.

La administración de dos fármacos para tratar una afección dada, tal como una forma de esclerosis múltiple, presenta una serie de problemas potenciales. Las interacciones *in vivo* entre dos fármacos son complejas. Los efectos de cualquier fármaco individual están relacionados con su absorción, distribución y eliminación. Cuando se introducen dos fármacos en el organismo, cada fármaco puede afectar a la absorción, distribución y eliminación del otro y, por lo tanto, alterar los efectos del otro. Por ejemplo, un fármaco puede inhibir, activar o inducir la producción de enzimas implicadas en una ruta metabólica de eliminación del otro fármaco (Guidance for Industry. *In vivo* drug metabolism/drug interaction studies - study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling, (U.S. Dept. Health and Human Svcs., FDA, Ctr. for Drug Eval. and Res., Ctr. for Biologics Eval. and Res., Clin./Pharm., Nov. 1999 <<http://www.fda.gov/cber/gdlns/metabol.pdf>>). Por lo tanto, cuando dos fármacos se administran para tratar la misma afección, es impredecible si cada uno complementará, no tendrá efecto sobre, o interferirá con, la actividad terapéutica del otro en un sujeto humano.

La interacción entre dos fármacos no solo puede afectar a la actividad terapéutica de cada fármaco, sino que la interacción puede aumentar los niveles de metabolitos tóxicos (Guidance for Industry. *In vivo* drug metabolism/drug interaction studies - study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling, (U.S. Dept. Health and Human Svcs., FDA, Ctr. for Drug Eval. and Res., Ctr. for Biologics Eval. and Res., Clin./Pharm., Nov. 1999 <<http://www.fda.gov/cber/gdlns/metabol.pdf>>). La interacción también puede aumentar o reducir los efectos secundarios de cada fármaco. Por lo tanto, después de la administración de dos fármacos para tratar una enfermedad, es impredecible el cambio que ocurrirá en el perfil secundario negativo de cada fármaco.

Adicionalmente, es difícil predecir con precisión cuando se volverán manifiestos los efectos de la interacción entre los dos fármacos. Por ejemplo, las interacciones metabólicas entre fármacos pueden volverse evidentes después de la administración inicial del segundo fármaco, después de que los dos hayan alcanzado una concentración en

equilibrio o después de la supresión de la administración de uno de los fármacos. (Guidance for Industry. *In vivo* drug metabolism/drug interaction studies - study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling, (U.S. Dept. Health and Human Svcs., FDA, Ctr. for Drug Eval. and Res., Ctr. for Biologics Eval. and Res., Clin./Pharm., Nov. 1999 <<http://www.fda.gov/cber/gdlns/metabol.pdf>>).

- 5 Por lo tanto, el éxito de un fármaco o cada fármaco solo en un modelo in vitro, un modelo animal, o en seres humanos, puede no correlacionarse en eficacia cuando se administran ambos fármacos a seres humanos.

Los intentos de desarrollar y demostrar una terapia de combinación eficaz contra la esclerosis múltiple han sido desventajosos por una falta de grupos de control para determinar si a los pacientes que han recibido terapia de combinación les hubiera ido igual de bien que a los de una monoterapia, actualmente no hay ningún protocolo de  
10 terapia de combinación probado para el tratamiento de esclerosis múltiple (Weinstock-Guttman y Bakshi, Combination Therapy for Multiple Sclerosis. The Treatment Strategy of the Future?, *CNS Drugs*, 2004, 18(12) :777-792)

Según la presente invención, el acetato de glatiramero y la rasagilina son eficaces en combinación para tratar una forma de esclerosis múltiple, específicamente esclerosis múltiple recidivante remitente.

### 15 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona acetato de glatiramero en combinación con rasagilina para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece una forma de esclerosis múltiple que comprende administrar  
20 periódicamente al sujeto una cantidad de acetato de glatiramero y una cantidad de rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que las cantidades, cuando se administran conjuntamente, son eficaces para aliviar un síntoma de la forma de esclerosis múltiple en el sujeto para, de este modo, tratar al sujeto.

Además, la presente invención proporciona un envase que comprende

- i) una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad de acetato de glatiramero y un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- ii) una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad de rasagilina o una sal  
25 farmacéuticamente aceptable de la misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable; e
- iii) instrucciones de uso de la primera y segunda composiciones farmacéuticas juntas para aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple en un sujeto.

Otras realizaciones de la invención se especifican en las reivindicaciones.

### **Descripción detallada de la invención**

30 La presente invención proporciona acetato de glatiramero en combinación con rasagilina para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece una forma de esclerosis múltiple que comprende administrar periódicamente al sujeto una cantidad de acetato de glatiramero y una cantidad de rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que las cantidades, cuando se administran conjuntamente, son eficaces para aliviar un síntoma de la forma de esclerosis múltiple en el sujeto para, de este modo, tratar al sujeto.

35 La sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina puede ser cualquier sal farmacéuticamente aceptable, tal como las divulgadas por Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20<sup>a</sup> ed., A. Gennaro y col., ed., Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia, PA, 2000, 704-712. Las sales farmacéuticamente aceptables de rasagilina incluyen el maleato, fumarato, tartrato, clorhidrato, bromhidrato, esilato, p-toluenosulfonato, benzoato, acetato, fosfato, sulfato, mesilato, esilato, sulfato o etilsulfonato de rasagilina. En una realización preferente, la sal farmacéuticamente  
40 aceptable de rasagilina es la sal mesilato.

En una realización, la forma de esclerosis múltiple es esclerosis múltiple recidivante remitente.

En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En otra realización, cada una de las cantidades de acetato de glatiramero cuando se administra solo y la cantidad de rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma cuando se administra sola es eficaz para aliviar el  
45 síntoma de la forma de esclerosis múltiple.

En una realización, bien la cantidad de acetato de glatiramero cuando se administra solo, bien la cantidad de rasagilina o bien la sal farmacéuticamente aceptable de la misma cuando se administra sola o cada una de dichas cantidades cuando se administran solas no es eficaz para aliviar el síntoma de la forma de esclerosis múltiple.

En otra realización más, el síntoma es la frecuencia de las recidivas, la frecuencia de reagudización clínica o la  
50 acumulación de discapacidad física.

En una realización, la cantidad de acetato de glatiramero puede ser de 10 a 80 mg; o de 12 a 70 mg; o de 14 a 60 mg; o de 16 a 50 mg; o de 18 a 40 mg; o de 20 a 30 mg; o 20 mg.

Alternativamente, la cantidad de acetate de glatiramero puede estar en el intervalo de 10 a 600 mg/semana; o de 100 a 550 mg/semana; o de 150 a 500 mg/semana; o de 200 a 450 mg/semana; o de 250 a 400 mg/semana; o de 300 a 350 mg/semana; o ser de 300 mg/semana.

5

En otra realización, la cantidad de acetato de glatiramero puede estar en el intervalo de 50 a 150 mg/día; o de 60 a 140 mg/día; o de 70 a 130 mg/día; o de 80 a 120 mg/día; o de 90 a 110 mg/día; o ser de 100 mg/día.

Alternativamente, la cantidad de acetato de glatiramero puede estar en el intervalo de 10 a 80 mg/día; o de 12 a 70 mg/día; o de 14 a 60 mg/día; o de 16 a 50 mg/día; o de 18 a 40 mg/día; o de 19 a 30 mg/día; o ser de 20 mg/día.

10 Para cada cantidad de acetato de glatiramero, la cantidad de rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser 0,01-100 mg/día; 0,01-80 mg/día; o 0,025-60 mg/día; o 0,05-40 mg/día; o 0,075-20 mg/día; o 0,1-10 mg/día; o 0,25-7,5 mg/día; o 0,5-5,0 mg/día; o 0,75-2,5 mg/día, o 1-2 mg/día; o 2 mg/día.

En otra alternativa, la cantidad de rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de 0,5 mg/kg de peso corporal del sujeto por administración a 2,5 mg/kg de peso corporal del sujeto por administración; o de 0,75 mg/kg de peso corporal del sujeto por administración a 2,25 mg/kg de peso corporal del sujeto por administración; o de 1,0 mg/kg de peso corporal del sujeto por administración a 2,0 mg/kg de peso corporal del sujeto por administración; o 1,5 mg/kg de peso corporal del sujeto por administración.

15

En una realización, la administración periódica de acetato de glatiramero se efectúa diariamente.

En otra realización, la administración periódica de acetato de glatiramero se efectúa dos veces al día con la mitad de la cantidad.

20

En una realización adicional, la administración periódica de acetato de glatiramero se efectúa una vez cada 3 a 11 días o una vez cada 5 a 9 días o una vez cada 7 días o una vez cada 24 horas.

En otra realización, la administración periódica de rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se efectúa diariamente.

25 Para cada calendario de administración de acetato de glatiramero, la administración periódica de rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede efectuarse una vez cada 16-32 horas; o una vez cada 18-30 horas; o una vez cada 20-28 horas; o una vez cada 22-26 horas.

En otra realización, la administración del acetato de glatiramero precede sustancialmente a la administración de la rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 En una realización adicional, la administración de la rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma precede sustancialmente a la administración de acetato de glatiramero.

En una realización, el acetato de glatiramero y la rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede administrarse durante un periodo de tiempo de al menos 4 días. En otra realización, el periodo de tiempo puede ser de 5 días a 5 años; o de 10 días a 3 años; o de 2 semanas a 1 año; o de 1 mes a 6 meses; o de 3 meses a 4 meses.

35 En otra realización más, el acetato de glatiramero y la rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede administrarse durante toda la vida del sujeto.

La administración de acetato de glatiramero o rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser independientemente para cada uno por vía oral, pulmonar, parenteral, intravenosa, intraarticular, transdérmica, intradérmica, subcutánea, tópica, intramuscular, rectal intratecal, intraocular, bucal o mediante sonda. La rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede administrarse por vía intravenosa, oral, rectal, transdérmica o parenteral. La vía preferente de administración para el acetato de glatiramero es la vía subcutánea o la vía oral. Un experto en la técnica reconocerá que pueden ser necesarias dosis en el extremo superior del intervalo para la administración por vía oral.

40

En una realización, la administración del acetato de glatiramero puede ser por vía subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, intraocular u oral y la administración de la rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser por vía oral. En otra realización, la administración del acetato de glatiramero puede ser por vía subcutánea y la administración de la rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser por vía oral.

45

La presente invención también proporciona un envase que comprende

50 i) una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad de acetato de glatiramero y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

ii) una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad de rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

iii) instrucciones de uso de la primera y segunda composiciones farmacéuticas juntas para aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple en un sujeto.

5 En una realización del envase, la cantidad de acetato de glatiramero puede estar en el intervalo de 10 a 600 mg; o de 100 a 550 mg; o de 150 a 500 mg; o de 200 a 450 mg; o de 250 a 400 mg; o de 300 a 350 mg; o ser de 300 mg.

En otra realización del envase, la cantidad de acetato de glatiramero puede estar en el intervalo de 10 a 80 mg; o de 12 a 70 mg; o de 14 a 60 mg; o de 16 a 50 mg; o de 18 a 40 mg; o de 19 a 30 mg; o ser de 20 mg.

10 Alternativamente, la cantidad de acetato de glatiramero en el envase puede estar en el intervalo de 50 a 150 mg; o de 60 a 140 mg; o de 70 a 130 mg; o de 80 a 120 mg; o de 90 a 120 mg; o de 100 mg.

Para cada cantidad de acetato de glatiramero en el envase, la cantidad de rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma en el envase puede ser de 0,1-100 mg; o de 0,1-80 mg; o de 0,1-60 mg; o de 0,1-40 mg; o de 0,1-20 mg; o de 0,1-10 mg; o de 0,25-8 mg; o de 0,5-6 mg; o de 0,75-4 mg; o de 1-2 mg; o de 2 mg.

15 La presente invención también proporciona una combinación farmacéutica que comprende formas de dosificación separadas de una cantidad de acetato de glatiramero y una cantidad de rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, combinación que es útil para aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple en un sujeto.

20 En una realización de la combinación farmacéutica, cada una de la cantidad de acetato de glatiramero cuando se administra solo y de la cantidad de rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma cuando se administra sola es eficaz para aliviar el síntoma de esclerosis múltiple.

En una realización adicional de la combinación farmacéutica, bien la cantidad de acetato de glatiramero cuando se administra solo, bien la cantidad de rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma cuando se administra sola o bien cada una de dichas cantidades cuando se administran solas no es eficaz para aliviar el síntoma de la forma de de esclerosis múltiple.

25 En otra realización, la combinación farmacéutica puede ser para uso simultáneo, por separado o secuencial para tratar la forma de esclerosis múltiple en el sujeto.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad de acetato de glatiramero y una cantidad de rasagilina, en la que las cantidades cuando se administran conjuntamente son eficaces para aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple en un sujeto.

30 En una realización de la composición farmacéutica, la cantidad de acetato de glatiramero cuando se administra solo y la cantidad de rasagilina cuando se administra sola es eficaz para aliviar el síntoma de esclerosis múltiple.

En otra realización de la composición farmacéutica, la cantidad de acetato de glatiramero cuando se administra solo, o la cantidad de rasagilina cuando se administra sola o cada una de dichas cantidades cuando se administran solas no es eficaz para aliviar el síntoma de esclerosis múltiple.

35 La presente invención también proporciona un producto que contiene acetato de glatiramero y rasagilina como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en tratamiento.

En otra realización, el producto contiene acetato de glatiramero y rasagilina como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de esclerosis múltiple.

40 La presente invención también proporciona el uso de acetato de glatiramero y rasagilina para la fabricación de un medicamento de preparación combinada para el tratamiento de esclerosis múltiple, en el que el acetato de glatiramero y la rasagilina se administran simultáneamente, por separado o secuencialmente.

En una realización, el uso es secuencial en un intervalo de hasta 24 horas.

En otra realización, el intervalo es de 1 a 12 horas.

En otra realización, el intervalo es de 2 horas.

45 En una realización, el uso es por separado.

En una realización, el uso es simultáneo.

La presente invención también proporciona el uso de rasagilina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple en un paciente que está siendo tratado con acetato de glatiramero para el tratamiento de esclerosis múltiple.

La presente invención también proporciona el uso de rasagilina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple en una población de pacientes que están siendo tratados con acetato de glatiramero para el tratamiento de esclerosis múltiple.

5 La presente invención también proporciona el uso de rasagilina para la fabricación de un medicamento para potenciar el tratamiento de esclerosis múltiple en un paciente que está siendo tratado con acetato de glatiramero para el tratamiento de esclerosis múltiple.

10 Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración por vía oral pueden estar en forma de cápsulas, píldoras, comprimidos, polvos, gránulos, o como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa o goma arábiga) y/o como colutorio y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del compuesto o compuestos activos.

15 En formas de dosificación sólida de la invención para la administración por vía oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo o los ingredientes activos se mezclan con uno más vehículos farmacéuticamente aceptables tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o cualquiera de los siguientes: cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes tales como glicerina; agentes disgregantes tales como agar, carbonato de calcio, fosfato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; agentes retardantes de la disolución tales como parafina; aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerina; absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita; lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponadores. Se pueden emplear también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares lácteos así como polietilenglicoles de peso molecular alto y similares.

20

25

30 Las formas de dosificación líquidas para la administración por vía oral de los ingredientes activos incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente o los ingredientes activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizadores y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen de trigo, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerina, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

35 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspensores tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

40 Las composiciones farmacéuticas, en particular las que comprenden acetato de glatiramero, también pueden incluir coadyuvantes o vehículos humanos conocidos por los expertos en la técnica. Dichos coadyuvantes incluyen coadyuvante completo de Freund y coadyuvante incompleto de Freund. Las composición también pueden comprender agentes humectantes, emulsionantes y agentes suspensores, edulcorantes, aromas, colorantes, agentes perfumantes y conservantes.

45 El acetato de glatiramero puede formularse en composiciones farmacéuticas con vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agua o solución salina y pueden formularse en gotas oculares. El acetato de glatiramero también puede formularse en sistemas de administración tales como sistemas de matriz.

La presente invención se entenderá mejor mediante la Parte experimental siguiente. No obstante, un experto en la técnica apreciará fácilmente que los procedimientos específicos y resultados tratados son meramente ilustrativos de la invención tal como se describe más completamente en las reivindicaciones que se encuentran a continuación.

#### Detalles experimentales

##### 50 EJEMPLO 1: ENSAYO CLÍNICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El propósito de este ensayo es comparar el tratamiento de participantes con esclerosis múltiple recidivante remitente (EMRR) con COPAXONE® en combinación con mesilato de rasagilina con el tratamiento con COPAXONE® en combinación con placebo. El objetivo clínico es evaluar el efecto de tratamientos sobre variables de MRI, evaluaciones clínicas y perfil inmunológico.

55 El diseño de este ensayo es un estudio aleatorizado, de doble ciego, de 2 grupos, de COPAXONE® en combinación con mesilato de rasagilina frente a COPAXONE® en combinación con placebo para el tratamiento de esclerosis

múltiple recidivante remitente. Se inscribieron por grupo veinte pacientes como EMRR que cumplieran los criterios de inclusión/exclusión. Los pacientes se aleatorizaron y recibieron cada uno 20 mg SQ (por vía subcutánea) de COPAXONE® diariamente más una dosis por vía oral de placebo diariamente o 20 mg SQ de COPAXONE® en combinación con 2 mg de mesilato de rasagilina por vía oral diariamente.

- 5 Los criterios de inclusión de participantes fueron los siguientes: 1) varones o mujeres de 18 a 50 años; 2) EMRR según las directrices de International Panel on the Diagnosis of MS (McDonald y col., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2001, 50:121—127); 3) dos recidivas diferentes documentadas en los dos últimos años; 4) MRI activa con al menos una lesión potenciadora de gadolinio (Gd) en el análisis por MRI durante la evaluación; 5) una puntuación EDSS (escala de estado de discapacidad extendido) de entre 1,0 y 5,0; 6) ninguna recidiva durante el periodo de evaluación; 6) pretratamiento con COPAXONE® durante al menos tres semanas, pero no más de cuatro semanas, antes de la visita inicial (línea base); y 7) capacidad para entender y proporcionar información consentida.

- 15 Los criterios de exclusión de los participantes incluyen los siguientes: 1) cerebral normal por RMI; 2) tratamiento previo con COPAXONE® diferente al pretratamiento de tres a cuatro semanas previsto antes de la visita inicial (línea base); 3) tratamiento previo con agentes inmunomoduladores tales como interferón beta o IVIg durante los últimos 6 meses antes de la incorporación al estudio; 4) uso previo de inmunodepresores (incluida la azatioprina) en los últimos 12 meses antes de la incorporación al estudio; 5) tratamiento con esteroides un mes antes de la incorporación al estudio; 6) mujeres que no suelen practicar métodos anticonceptivos fiables; 7) mujeres embarazadas o en periodo de lactancia; 8) riesgo de fallecimiento o de enfermedades clínicamente importantes; 9) 20 historial de alcoholismo o drogadicción en los 6 últimos meses antes de la inscripción; 10) historial conocido de sensibilidad a Gd; 11) movimientos de cabeza incontrolados o incontrolables (temblores, tics, etc.), espasmos musculares, urgencia urinaria significativa y claustrofobia, que impedirán que el sujeto permanezca quieto tumbado durante el análisis de MRI; y 12) participación en otro tratamiento de investigación en los últimos 90 días.

- 25 Los análisis de MRI se realizan durante la visita de evaluación (para la selección) y los meses 5, 10, 11 y 12. La totalidad de los análisis físicos y neurológicos se realizan en la evaluación, al inicio del análisis (línea base) y los meses 2, 5, 9 y 12. El laboratorio de seguridad se realiza en la evolución, al inicio del análisis y los meses 1, 2, 5, 9 y 12. Además, se realiza un seguimiento de los niveles de Ca<sup>+</sup> el primer y el segundo mes después de la visita inicial (línea base). Se realiza un seguimiento del perfil inmunológico al inicio del análisis y los meses 1, 2, 4 y 5.

- 30 Los puntos finales de eficacia primarios incluyen los siguientes: 1) variables de MRI medidas los meses 10, 11 y 12; 2) número total y volumen de lesiones T1 potenciadoras de GD; 3) número total de lesiones T2 nuevas y 4) número total de lesiones T2. Los puntos finales de eficacia secundarios abarcan los siguientes: 1) cambios en parámetros inmunológicos y 2) proliferación de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en respuesta a GA *in vitro*. Los puntos finales de eficacia terciarios son los siguientes: 1) cambio de la línea base en tasas de recidiva y escala funcional compuesta de EM (FCEM) y 2) atrofia cerebral. La tolerancia se evalúa con referencia a lo siguiente: 1) 35 porcentaje de sujetos que interrumpen el estudio y 2) porcentaje de sujetos que interrumpen el estudio debido a eventos adversos. La seguridad se evalúa con referencia a 1) frecuencia y gravedad de acontecimientos adversos; 2) cambios en signos vitales y 3) valores clínicos de laboratorio.

- 40 Los pacientes tratados con la combinación de COPAXONE® y mesilato de rasagilina muestran una reducción comparable o superior en lesiones T1 y T2 potenciadoras de Gd y otras lesiones en comparación con el grupo que recibió COPAXONE® y placebo. Adicionalmente, el grupo que recibió la combinación de COPAXONE® y mesilato de rasagilina mostró una reducción comparable o superior en el número de recidivas por año en comparación con el grupo que recibió COPAXONE® y placebo.



**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de acetato de glatiramero y una cantidad de rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple en un sujeto administrando periódicamente la composición farmacéutica al sujeto.
- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de acetato de glatiramero para aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple en un sujeto en combinación con rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrando periódicamente la composición farmacéutica y la rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma al sujeto.
- 10 3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple en un sujeto en combinación con acetato de glatiramero administrando periódicamente la composición farmacéutica y el acetato de glatiramero al sujeto.
4. Un envase con las composiciones i) y ii) para su uso en el alivio de un síntoma de una forma de esclerosis múltiple que comprende
  - 15 i) una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad de acetato de glatiramero y un vehículo farmacéuticamente aceptable;
  - ii) una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad de rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y
  - iii) instrucciones de uso de la primera y segunda composiciones farmacéuticas conjuntamente para aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple en un sujeto.
- 20 5. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o el envase para su uso según la reivindicación 4, en los que la forma de esclerosis múltiple es esclerosis múltiple recidivante remitente.
6. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5 o el envase para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en los que el síntoma es la frecuencia de las recidivas, la frecuencia de reagudizaciones clínicas o la acumulación de discapacidad física.
- 25 7. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-6 o el envase para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en los que la cantidad de acetato de glatiramero está en el intervalo de 10 a 600 mg/semana.
8. La composición farmacéutica o el envase para su uso según la reivindicación 7, en los que la cantidad de acetato de glatiramero es de 300 mg/semana.
- 30 9. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-8 o el envase para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4-8, en los que la cantidad de acetato de glatiramero está en el intervalo de 50 a 150 mg/día.
10. La composición farmacéutica o el envase para su uso según la reivindicación 9, en los que la cantidad de acetato de glatiramero es de 100 mg/día.
- 35 11. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-6 o el envase para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en los que la cantidad de acetato de glatiramero está en el intervalo de 10 a 80 mg/día.
12. La composición farmacéutica o el envase para su uso según la reivindicación 11, en los que la cantidad de acetato de glatiramero es de 20 mg/día.
- 40 13. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-12 o el envase para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4-12, en los que la cantidad de rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en el intervalo de 0,01 mg/día a 100 mg/día.
14. La composición farmacéutica o el envase para su uso según la reivindicación 13, en los que la cantidad de rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 2 mg/día.
- 45 15. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 o 5-14, en la que la administración periódica de acetato de glatiramero se efectúa diariamente.
16. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 o 5-14, en la que la administración periódica de acetato de glatiramero se efectúa dos veces al día con la mitad de la cantidad.
- 50 17. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 o 5-14, en la que la administración periódica de acetato de glatiramero se efectúa una vez cada 5 a 9 días.

18. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 o 5-17, en la que la administración del acetato de glatiramero precede sustancialmente la administración de la rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 5 19. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 o 5-17, en la que la administración de la rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma precede la administración del acetato de glatiramero.
- 10 20. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 o 5-19, en la que la administración del acetato de glatiramero se efectúa por vía subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, intraocular u oral y la administración de rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se efectúa por vía oral.
21. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 20, en la que la administración de acetato de glatiramero se efectúa por vía subcutánea y la administración de rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se efectúa por vía oral.
- 15 22. El envase para su uso según la reivindicación 4, en el que la cantidad de acetato de glatiramero está en el intervalo de 10 a 600 mg.
23. El envase para su uso según la reivindicación 22, en el que la cantidad de acetato de glatiramero es de 300 mg.
24. El envase para su uso según la reivindicación 22, en el que la cantidad de acetato de glatiramero es de 20 mg.
25. El envase para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 y 22-24, en el que la cantidad de rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en el intervalo de 0,1 mg a 100 mg.
- 20 26. El envase para su uso según la reivindicación 25, en el que la cantidad de rasagilina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 2 mg.
27. Un producto que contiene acetato de glatiramero y rasagilina como una preparación combinada para su uso simultáneamente, por separado o secuencialmente en tratamiento.
- 25 28. El producto para su uso según la reivindicación 27 para su uso simultáneamente, por separado o secuencialmente en el tratamiento de esclerosis múltiple.
29. El producto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 27-28, en el que el uso es secuencial a un intervalo de hasta 24 horas.
30. El producto para su uso según la reivindicación 29, en el que el intervalo es de 1 a 12 horas.
31. El producto para su uso según la reivindicación 30, en el que el intervalo es de 2 horas.
- 30 32. El producto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 27-28, en el que el uso es por separado.
33. El producto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 27-28, en el que el uso es simultáneo.
34. Acetato de glatiramero y rasagilina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple, administrándose el acetato de glatiramero y la rasagilina simultáneamente, por separado o secuencialmente.
- 35 35. El acetato de glatiramero y la rasagilina para su uso según la reivindicación 34, administrándose el acetato de glatiramero y la rasagilina secuencialmente en un intervalo de hasta 24 horas.
36. El acetato de glatiramero y la rasagilina para su uso según la reivindicación 35, siendo el intervalo de 1 a 12 horas.
37. El acetato de glatiramero y la rasagilina para su uso según la reivindicación 36, siendo el intervalo de 2 horas.
- 40 38. El acetato de glatiramero y la rasagilina para su uso según la reivindicación 34, administrándose el acetato de glatiramero y la rasagilina por separado.
39. El acetato de glatiramero y la rasagilina para su uso según la reivindicación 34, administrándose el acetato de glatiramero y la rasagilina simultáneamente.
40. Rasagilina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple en un paciente que está siendo tratado con acetato de glatiramero para el tratamiento de esclerosis múltiple.
- 45 41. Rasagilina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple en una población de pacientes que están siendo tratado con acetato de glatiramero para el tratamiento de esclerosis múltiple.