

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 481**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2007 E 07751629 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 1991214**

54 Título: **Uso de rasagilina para el tratamiento de atrofia multisistémica**

30 Prioridad:

21.02.2006 US 775147 P
12.12.2006 US 874341 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.11.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

POEWE, WERNER

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 551 481 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

Uso de rasagilina para el tratamiento de atrofia multisistémica

A lo largo de esta solicitud se hará referencia a diversas publicaciones, solicitudes de patente publicadas y patentes.

Antecedentes de la invención

5 La atrofia multisistémica (MSA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva de causa indeterminada que se produce esporádicamente y provoca parkinsonismo, disfunción cerebelosa, autónoma piramidal y urológica en cualquier combinación (Kaufman, H., Multiple System Atrophy, *Neurology* 1998, 11:351-55, citando The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology, Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy, *Neurology* 1996, 46:1470; Wenning *et al.*, Multiple System Atrophy, *Lancet Neurol.* 2004, 3(2):93-103). La enfermedad se ha subclasificado históricamente en función de su forma de expresión predominante: degeneración estriatonigral (SND) para parkinsonismo, síndrome de Shy-Drager (SDS) para insuficiencia autónoma y atrofia olivopontocerebelosa esporádica (OPCA) para signos cerebelosos.

10 Sin embargo, las inclusiones citoplasmáticas gliales (GCI) en el cerebro de pacientes con MSA proporcionan un marcador patológico para el trastorno (de manera similar a los cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson), lo que confirma que SND, SDS y OPCA son la misma enfermedad con diferente expresión clínica. (Kaufmann, citado anteriormente, citando Lantos, P.L., Multiple System Atrophy, *Brain Pathology* 1997, 7:1293-97).

15 Además, aunque la MSA se diagnostica a menudo incorrectamente como enfermedad de Parkinson (PD), la MSA es un trastorno separado y distinto de la PD. Ambas enfermedades provocan agarrotamiento y lentitud en las fases tempranas, pero los síntomas adicionales de la MSA, tales como mareos y dificultad para tragar, son poco comunes en la PD temprana. (Sarah Matheson Trust for MSA, en [http:// www.msaweb.co.uk/faq.htm](http://www.msaweb.co.uk/faq.htm)).

20 Además, se sabe que la esperanza de vida en la MSA es menor que en la enfermedad de Parkinson. Un análisis de casos clínicos publicados a lo largo de un periodo de 100 años mostró que la edad media de aparición era de 54 años (intervalo de 31-78) y la supervivencia de 6 años (intervalo de 0,5-24). La supervivencia no se veía afectada por el género, signos parkinsonianos o piramidales, o si el paciente se había clasificado como SND o OPCA (Ben-Schlomo *et al.* 1997).

25 Como los pacientes con MSA a menudo presentan una forma predominantemente parkinsoniana del trastorno (la variedad estriatonigral) o una forma mayoritariamente cerebelosa (la variedad de OPCA) se han propuesto nuevos términos tales como MSA-P y MSA-C (Gillman *et al.* 1999). Aunque la mayoría de los pacientes muestran una de estas dos formas, muchos tienen signos solapantes, a menudo con deficiencia del tracto piramidal además de signos disautónomos (Mitra *et al.* 2003).

30 Los síntomas más comunes de MSA-P incluyen temblor, rigidez muscular e hipocinesia (disminución de la movilidad, actividad o función motora).

35 Los síntomas más comunes de MSA-C incluyen ataxia (fallo en la coordinación muscular), problemas de equilibrio, problemas del habla y problemas para tragar. (National Dysautonomia Research Foundation, en [http:// www.ndrf.org/MSA.htm](http://www.ndrf.org/MSA.htm)). Cuando el síntoma principal presente es cerebeloso, la MSA puede confundirse con otras ataxias cerebelosas (Kaufmann 1998).

40 Los síntomas de SDS o insuficiencia autónoma incluyen: hipotensión ortostática, que incluye aturdimiento, cansancio, visión borrosa y dolor en la parte trasera del cuello; impotencia, incontinencia o retención urinaria. La insuficiencia autónoma está presente en el 97% de los casos (Rehman 2001). Cuando la única deficiencia inicial es autónoma (es decir, hipotensión ortostática, disfunción eréctil), la MSA se asemeja a la insuficiencia autónoma pura o a una neuropatía autónoma.

45 No hay ningún tratamiento específico para los diversos signos de MSA y por tanto el tratamiento médico tiende a tener como objetivo mitigar los signos parkinsonianos y autónomos de la enfermedad (Colosimo *et al.* 2002). Una escasa o ninguna respuesta terapéutica a levodopa es una característica ampliamente conocida de MSA-P. Se han sometido a prueba agonistas de dopamina tales como bromocriptina (Goetz *et al.* 1984), lisurida (Lees *et al.* 1981) y apomorfina (Rossi *et al.* 2000) y antagonistas de glutamina tales como amantadina con resultados mixtos. Los intentos de tratar la disfunción autónoma se han centrado en terapias para la hipotensión ortostática tales como fludrocortisona y midodrina. Se ha demostrado que los anticolinérgicos ayudan con los diversos síntomas urinarios del estado.

50 En la actualidad no hay una terapia reconocida para tratar o bien la propia MSA o bien sus diversos signos, conduciendo a que al menos un autor describiera las diversas opciones terapéuticas disponibles actualmente como "pésimas" (Kaufmann 1998).

La rasagilina, R(+)-N-propargil-1-aminoindano, es un potente inhibidor de la monoamina oxidasa (MAO) B de

segunda generación (Finberg *et al.*, Pharmacological properties of the anti-Parkinson drug rasagiline; modification of endogenous brain amines, reserpine reversal, serotonergic and dopaminergic behaviours, *Neuropharmacology* (2002) 43(7):1110-8). El mesilato de rasagilina en un comprimido de 1 mg está disponible comercialmente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática como AZILECT® de Teva Pharmaceuticals Industries, Ltd. (Petach Tikva, Israel) y H. Lundbeck A/S (Copenhague, Dinamarca). Estudios recientes han demostrado que, además de su actividad de inhibidor de la MAO-B, la rasagilina presenta una potente actividad neuroprotectora demostrada mediante experimentos *in vitro* e *in vivo*. Se consiguió neuroprotección mediante rasagilina en modelos animales de traumatismo craneoencefálico cerrado (Huang *et al.*, Neuroprotective effect of rasagiline, a selective monoamine oxidase-B inhibitor, against closed head injury in the mouse, *Eur. J. Pharmacol.* (1999) 366(2-3):127-35), isquemia focal y global (Speiser *et al.*, Studies with rasagiline, a MAO-B inhibitor, in experimental focal ischemia in the rat, *J. Neural Transm.* (1999) 106(7-8):695-606) y neurotoxicidad inducida por MPTP (Sage *et al.* 2001, 2003) así como un modelo transgénico de esclerosis lateral amiotrófica (Waibel *et al.*, Rasagiline alone and in combination with riluzole prolongs survival in an ALS mouse model, *J. Neurol.* (2004) 251(9):1080-4) y modelo de 6-OHDA de PD (Blandini *et al.*, Neuroprotective effect of rasagiline in a rodent model of Parkinson's disease, *Exp. Neurol.* (2004) 187(2):455-9). Experimentos de cultivo celular han mostrado que la rasagilina suprime de manera potente la muerte celular apoptótica iniciada por mitocondrias (Youdim *et al.*, Rasagiline [N-propargyl-1R-(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B *Br. J. Pharmacol.* (2001) 132(2):500-6; Akao *et al.*, Mitochondrial permeability transition mediates apoptosis induced by N-methyl(R)salsolinol, an endogenous neurotoxin, and is inhibited by Bcl-2 and rasagiline, N-propargyl-1(R)-aminoindan, *J. Neurochem.* (2002) 82(4):913-23) previniendo el hinchamiento preapoptótico de mitocondrias, activación de la caspasa 3, activación de PARP-1 nuclear, translocación de GADPH y fragmentación de ADN nucleosómico (Youdim y Weinstock, Molecular basis of neuroprotective activities of rasagiline and the anti-Alzheimer drug TV3326 [(N-propargyl-(3R)aminoindan-5-YL)-ethyl methyl carbamate], *Cell Mol. Neurobiol.* (2001) 21(6):555-73; Youdim *et al.*, Amyloid processing and signal transduction properties of antiparkinson-antialzheimer neuroprotective drugs rasagiline and TV3326, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (2003) 993:378-86; Bar-am *et al.*, Regulation of protein kinase C by the anti-Parkinson drug, MAO-B inhibitor, rasagiline and its derivatives, *in vivo*, *J. Neurochem.* (2004) 89(5):1119-25; y Weinreb *et al.*, Neuroprotection via pro-survival protein kinase C isoforms associated with Bcl-2 family members, *Faseb J.* (2004) 18(12):1471-3). Adicionalmente, la rasagilina induce un aumento de la expresión de Bcl-2 y Bcl-xL antiapoptóticas en paralelo a la regulación por disminución de Bad y Bax proapoptóticas (Youdim *et al.*, The essentiality of Bcl-2, PKC and proteasome-ubiquitin complex activations in the neuroprotective-antiapoptotic action of the anti-Parkinson drug, rasagiline, *Biochem. Pharmacol.* (2003) 66(8):1635-41; Yogev-Falach *et al.*, The importance of propargylamine moiety in the anti-Parkinson drug rasagiline and its derivatives in MAPK-dependent amyloid precursor protein processing, *Faseb J.* (2003) 17(15):2325-7; Bar-Am *et al.*, citado anteriormente). Una evidencia reciente de un estudio con diseño de inicio retardado en PD ha sugerido una posible eficacia de la rasagilina para modificar la enfermedad también en un entorno clínico (Parkinson Study, G., A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease, *Arch. Neurol.* (2004) 61(4):561-6).

Sumario de la invención

La invención objeto proporciona una composición que comprende una cantidad de R(+)-N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece de atrofia multisistémica o para aliviar un síntoma de atrofia multisistémica en un sujeto aquejado de atrofia multisistémica.

La invención objeto también proporciona un producto que contiene R(+)-N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos uno de levodopa, agonistas de dopamina, antagonistas de glutamina, agentes terapéuticos para la hipotensión ortostática, anticolinérgicos o fármacos para tratar la impotencia masculina, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una atrofia multisistémica o para aliviar un síntoma de atrofia multisistémica.

Breve descripción de las figuras

Figura 1 Pruebas de comportamiento. La evaluación de la puntuación clínica (A y B) se realizó durante todo el periodo experimental y se presenta como valores medios diarios por grupo (A) o como la suma por ratón por grupo durante el periodo de observación total (B). Se realizaron pruebas de actividad en campo abierto, de erguimiento, de la barra (T-giro y T-total) y de longitud de zancada durante la segunda (C, E, G, I y K) y la tercera (D, F, H, J y L) semana tras el comienzo de la intoxicación con 3NP. Diferencias de grupo significativas en *** p<0,001; ** p<0,01; y * p<0,05.

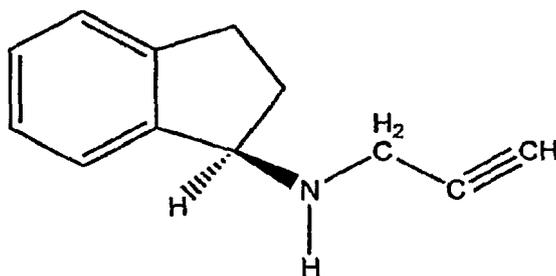
Figura 2 Degeneración estriatonigral. Números de neuronas en el estriado (A) y en la parte compacta de la sustancia negra (B) en ratones control, en ratones con MSA y en ratones con MSA tratados con rasagilina 0,8 mg/kg (R 0,8) o 2,5 mg/kg (R 2,5). Fotomicrografías muestran inmunohistoquímica de DARPP32 en el estriado e inmunohistoquímica de TH en la SNc de un ratón con MSA y un ratón con MSA tratado con rasagilina (2,5 mg/kg). Diferencias de grupo significativas en *** p<0,001; ** p<0,01; y * p<0,05.

Figura 3 Atrofia olivopontocerebelosa. Resultados morfométricos en la corteza cerebelosa (células de Purkinje) (A), núcleos del puente (B) y la oliva inferior (C) de ratones control, ratones con MSA y ratones con MSA tratados con rasagilina 0,8 mg/kg (R 0,8) o 2,5 mg/kg (R 2,5). Las fotomicrografías muestran la

inmunohistoquímica de DARPP32 de la corteza cerebelosa (células de Purkinje) y tinción con violeta de cresilo de núcleos del puente y olivas inferiores de un ratón con MSA y un ratón con MSA tratado con rasagilina (2,5 mg/kg). Diferencias de grupo significativas en *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; y * $p < 0,05$.

Descripción detallada

- 5 La invención objeto proporciona una composición que comprende una cantidad de R(+)-N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece de atrofia multisistémica o para aliviar un síntoma de atrofia multisistémica en un sujeto aquejado de atrofia multisistémica.
- 10 En una realización, los síntomas de atrofia multisistémica son temblor, rigidez muscular, hipocinesia, problemas de equilibrio, problemas del habla, problemas para tragar, ataxia, hipotensión ortostática, impotencia, incontinencia urinaria o retención urinaria.
- En otra realización, la forma de atrofia multisistémica es una forma de degeneración estriatonigral, una forma de síndrome de Shy-Drager o una forma de atrofia olivopontocerebelosa esporádica.
- En aún otra realización, la cantidad de R(+)-N-propargil-1-aminoindano o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de desde 0,01 mg hasta 20 mg por día.
- 15 En aún otra realización, la cantidad de R(+)-N-propargil-1-aminoindano o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de desde 0,5 mg hasta 5 mg por día.
- En aún otra realización, la cantidad de R(+)-N-propargil-1-aminoindano o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 2 mg por día.
- 20 En aún otra realización, la cantidad de R(+)-N-propargil-1-aminoindano o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 1 mg por día.
- En aún otra realización, la administración es de la sal farmacéuticamente aceptable de R(+)-N-propargil-1-aminoindano.
- En aún otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es esilato, mesilato, sulfato o tartrato.
- En aún otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es mesilato.
- 25 En aún otra realización, la cantidad de R(+)-mesilato de N-propargil-1-aminoindano es de 1,56 mg por día.
- En aún otra realización, la administración es administración oral, parenteral, rectal o transdérmica.
- En aún otra realización, el uso comprende la administración de terapia complementaria que incluye, pero no se limita a, levodopa, agonistas de dopamina, antagonistas de glutamina, agentes terapéuticos para la hipotensión ortostática, anticolinérgicos o fármacos para tratar la impotencia masculina.
- 30 En una realización adicional, el sujeto en el momento de la primera administración de R(+)-mesilato de N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo ha estado recibiendo una terapia complementaria que incluye, pero no se limita a, levodopa, agonistas de dopamina, antagonistas de glutamina, agentes terapéuticos para la hipotensión ortostática, anticolinérgicos o fármacos para tratar la impotencia masculina para aliviar un síntoma de atrofia multisistémica.
- 35 En una realización aún adicional, el R(+)-N-propargil-1-aminoindano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en una composición farmacéutica.
- La invención objeto también proporciona un producto que contiene R(+)-N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos uno de levodopa, agonistas de dopamina, antagonistas de glutamina, agentes terapéuticos para la hipotensión ortostática, anticolinérgicos o fármacos para tratar la impotencia masculina, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una atrofia multisistémica o para aliviar un síntoma de atrofia multisistémica.
- 40 Por tanto, la presente invención proporciona el enantiómero R(+) de N-propargil-1-aminoindano ["R(+)-PAI"] de fórmula (I):



y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo para el tratamiento de pacientes humanos para atrofia multisistémica. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto R(+)-PAI, sus preparaciones y métodos de tratamiento de atrofia multisistémica con las composiciones farmacéuticas.

La rasagilina es la DCI (denominación común internacional) y USAN (nombre adoptado en los Estados Unidos) de la sustancia química R-(+)-N-propargil-1-aminoindano.

Puede obtenerse el R(+)-PAI mediante la resolución óptica de mezclas racémicas del enantiómero R y S de N-propargil-1-aminoindano (PAI). Una resolución de este tipo puede llevarse a cabo mediante cualquier método de resolución convencional, ampliamente conocido para un experto en la técnica, tal como los descritos en "Enantiomers, Racemates and Resolutions" de J. Jacques, A. Collet y S. Wilen, Pub. John Wiley & Sons, N.Y., 1981. Por ejemplo, la resolución puede realizarse mediante cromatografía preparativa en una columna quiral. Otro ejemplo de un método de resolución adecuado es la formación de sales diastereoméricas con un ácido quiral tal como ácido tartárico, málico, mandélico o derivados N-acetilo de aminoácidos, tales como N-acetil-leucina, seguido por recristalización para aislar la sal diastereomérica del enantiómero R deseado.

La mezcla racémica de enantiómeros R y S de PAI puede prepararse, por ejemplo, tal como se describe en el documento WO95/11016. La mezcla racémica de PAI también puede prepararse haciendo reaccionar 1-cloroindano o 1-bromoindano con propargilamina. Alternativamente, este racemato puede prepararse haciendo reaccionar propargilamina con 1-indanona para formar la imina correspondiente, seguido por reducción del doble enlace carbono-nitrógeno de la imina con un agente adecuado, tal como borohidruro de sodio.

Según esta invención, el R(+)-PAI también puede prepararse directamente a partir del enantiómero R ópticamente activo de 1-aminoindano mediante la reacción con bromuro de propargilo o cloruro de propargilo en presencia de una base orgánica o inorgánica y opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado. Un método de preparación preferido del compuesto mencionado anteriormente es la reacción entre R-1-aminoindano con cloruro de propargilo usando bicarbonato de potasio como base y acetonitrilo como disolvente.

El compuesto R(+)-PAI puede prepararse como composiciones farmacéuticas particularmente útiles para el tratamiento de la atrofia multisistémica. Tales composiciones pueden comprender el compuesto de R(+)-PAI o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. En la puesta en práctica de esta invención, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las sales de mesilato, maleato, fumarato, tartrato, clorhidrato, bromhidrato, esilato, p-toluenosulfonato, benzoato, acetato, fosfato y sulfato.

Las composiciones pueden prepararse como medicamentos para su administración por vía oral, por vía parenteral, por vía rectal o por vía transdérmica. Las formas adecuadas para administración oral incluyen comprimidos, píldoras comprimidas o recubiertas, comprimidos recubiertos de azúcar, sobres, cápsulas de gelatina dura o blanda, comprimidos sublinguales, jarabes y suspensiones; para administración parenteral la invención proporciona ampollas o viales que incluyen una disolución o emulsión acuosa o no acuosa; para administración rectal se proporcionan supositorios con vehículos hidrófilos o hidrófobos; y para aplicación tópica como pomadas y para administración transdérmica se proporcionan sistemas de administración adecuados tal como se conocen en la técnica.

Se describen ejemplos específicos de portadores y excipientes aceptables farmacéuticos que pueden usarse para formular formas de dosificación orales de la presente invención, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6.126.968 concedida a Peskin *et al.*, expedida el 3 de octubre de 2000. Se describen técnicas y composiciones para elaborar formas de dosificación útiles en la presente invención en las siguientes referencias: 7 Modern Pharmaceutics, capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, Editores, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman *et al.*, 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, vol. 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug

Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

5 Los comprimidos pueden contener aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes
saborizantes, agentes inductores de flujo y agentes de fusión adecuados. Por ejemplo, para la administración oral en
la forma unitaria de dosificación de un comprimido o una cápsula, el componente farmacológico activo puede
combinarse con un portador inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tal como lactosa, gelatina, agar,
almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol, celulosa
10 microcristalina y similares. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como
glucosa o beta-lactosa, almidón de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, o alginato de
sodio, povidona, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de
dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio,
ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, talco y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón,
metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón y similares.

15 El mesilato de rasagilina en un comprimido de 1 mg está disponible comercialmente para su uso en el tratamiento de
la enfermedad de Parkinson como Azilect[®] de Teva Pharmaceutical Industries, Ltd. (Petach Tikva, Israel) y H.
Lundbeck A/S (Copenhague, Dinamarca). Los acontecimientos adversos cognitivos y de comportamiento de
alucinaciones, confusión, depresión, somnolencia y otros trastornos del sueño en sujetos tratados con Azilect[®] son
pocos y no superan la incidencia observada en sujetos que reciben placebo en más de un 3 por ciento (Parkinson
20 Study Group, Tyramine Challenge to Assess the Safety of Rasagiline Monotherapy in a Placebo-Controlled
Multicenter Trial for Early Parkinson's Disease (The TEMPO Study), *Neurology*, 2001, 56:A345). Los
acontecimientos adversos notificados más comúnmente en sujetos tratados con rasagilina son dolor, cefalea y
mareos. Los efectos secundarios asociados normalmente con otros medicamentos dopaminérgicos, tales como
alucinaciones, somnolencia, edema, náuseas, vómitos y diarrea, se notifican con poca frecuencia en sujetos tratados
25 con rasagilina (Stern *et al.*, Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Rasagiline as Monotherapy in Early
Parkinson's Disease Patients, *Mov. Disord.*, 2004, 19(8):916-923).

Las composiciones de R(+)-PAI pueden usarse solas para tratar la atrofia multisistémica, o alternativamente, pueden
usarse como coadyuvante a tratamientos para la atrofia multisistémica existentes. El R(+)-PAI puede administrarse
en momentos diferentes e independientemente de otros tratamientos para la atrofia multisistémica, o como una
30 composición farmacéutica combinada de R(+)-PAI con al menos un tratamiento para la atrofia multisistémica. Tal
tratamiento puede ser, por ejemplo, tratamiento con levodopa, agonistas de dopamina tales como bromocriptina,
lisurida y apomorfina y antagonistas de glutamina tales como amantadina, DDAVP o anticolinérgicos tales como
oxibutinina que se ha demostrado que ayudan con los diversos síntomas urinarios de la MSA, terapias para la
hipotensión ortostática tales como efedrina, fludrocortisona y midodrina, u otros fármacos que elevan la tensión
35 arterial, o implantes de pene o fármacos para tratar la impotencia masculina. Por tanto, por ejemplo, una
composición farmacéutica para uso oral en forma de comprimidos o cápsulas puede comprender R(+)-N-propargil-1-
aminoindano, levodopa, y un inhibidor de descarboxilasa. Una composición de este tipo puede comprender 0,01-20
mg de R(+)-N-propargil-1-aminoindano, 50-100 mg de levodopa y 12,5-50 mg de benserazida.

40 Las dosificaciones preferidas de R(+)-PAI en cualquiera de las composiciones dadas a conocer pueden estar dentro
de los siguientes intervalos: para formulaciones orales o de supositorio pueden usarse 0,01-20 mg por unidad de
dosificación que debe tomarse diariamente, preferiblemente 0,5-5 mg por unidad de dosificación que debe tomarse
diariamente y más preferiblemente 1 mg o 2 mg por unidad de dosificación que debe tomarse diariamente; y para
formulaciones inyectables pueden usarse 0,05-10 mg/ml por unidad de dosificación que debe tomarse diariamente y
45 más preferiblemente 0,5-3 mg/ml por unidad de dosificación que debe tomarse diariamente y más preferiblemente
1 mg/ml por unidad de dosificación que debe tomarse diariamente.

Por 0,01-20 mg quiere decirse que todas las cantidades unitarias de centésimas, décimas y números enteros dentro
del intervalo se dan a conocer específicamente como parte de la invención. Por tanto, cantidades unitarias de 0,02,
0,03... 0,09; 0,1, 0,2... 0,9; y 1, 2... 19 mg están incluidas como realizaciones de esta invención.

50 Tal como se usa en el presente documento, "parkinsoniano" y "parkinsonismo" se refieren a síntomas de la forma de
degeneración estriatonigral de MSA, síntomas que se asemejan a los de la enfermedad de Parkinson, pero cuya
clinicopatología es independiente y diferente de la de la enfermedad de Parkinson.

Detalles experimentales

Ejemplo 1

R(+)-mesilato de N-propargil-1-aminoindano	3,12 mg/comprimido
Manitol	62,5 mg/comprimido
Maltodextrina (Maltrin 150)	36,0 mg/comprimido
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	2,1 mg/comprimido
Talco	1,5 mg/comprimido

Ejemplo 2

R(+)-mesilato de N-propargil-1-aminoindano	1,56 mg/comprimido
Manitol	79,14 mg/comprimido
Almidón	10,0 mg/comprimido
Almidón pregelatinizado	10,0 mg/comprimido
Dióxido de silicio coloidal	0,6 mg/comprimido
Talco	2,0 mg/comprimido
Ácido esteárico	2,0 mg/comprimido

Ejemplo 3

R(+)-mesilato de N-propargil-1-aminoindano	3,12 mg/comprimido
Manitol	76,58 mg/comprimido
Almidón	10,0 mg/comprimido
Almidón pregelatinizado	10,0 mg/comprimido
Dióxido de silicio coloidal	0,6 mg/comprimido
Ácido cítrico	1,0 mg/comprimido
Talco	2,0 mg/comprimido

Ejemplo 4

R(+)-mesilato de N-propargil-1-aminoindano	3,12 mg/comprimido
Manitol	69,88 mg/comprimido
Lactosa (acuosa)	14,0 mg/comprimido
Almidón	14,0 mg/comprimido
Behenato de glicerilo (Compitrol 888 ATO)	2,0 mg/comprimido

Ejemplo 5

R(+)-mesilato de N-propargil-1-aminoindano	3,12 mg/comprimido
Manitol	77,28 mg/comprimido
Almidón	10,0 mg/comprimido
Almidón STA-RX 1500	10,0 mg/comprimido
Dióxido de silicio coloidal, Aerosil	0,6 mg/comprimido
Vegetal hidrogenado de tipo I (Sterotex Dritex)	2,0 mg/comprimido

- 5 (1,56 mg de R(+)-mesilato de N-propargil-1-aminoindano equivalen a 1,0 mg del compuesto de base R(+)-N-propargil-1-aminoindano)

Ejemplo 6 – Modelo de ratón de MSA

- 10 Stefanova *et al.* (Am. J. Pathol. marzo de 2005, 166(3):869-76; Trends Neurosci. 2005, 28(9):501-6) describen un modelo adecuado para MSA. Este modelo actúa induciendo estrés oxidativo en ratones transgénicos con expresión de α -sinucleína oligodendroglial. Se ha demostrado que el modelo reproduce los signos neuropatológicos cardinales de la MSA incluyendo degeneración estriatonigral (SND), atrofia olivopontocerebelosa (OPCA), astrogliosis y microgliosis en combinación con inclusiones de α -sinucleína insoluble oligodendroglial. Se consigue el patrón de muerte de células neuronales selectiva de MSA mediante la combinación con la inhibición mitocondrial mediante ácido 3-nitropropiónico (3-NP).
- 15 Su usaron un total de 36 (PLP) ratones transgénicos para α -sinucleína de más de 6 meses de edad. Se distribuyeron al azar los ratones en cuatro grupos tal como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1

Grupo	N	Intoxicación con 3-NP	Rasagilina (mg/kg en peso)	Mortalidad N (%)
Controles "sanos"	6	-	-	0(0)
MSA	10	+	0	2(20)
MSA+dosis baja de rasagilina	10	+	0,8	2(20)
MSA+dosis alta de rasagilina	10	+	2,5	1(10)

- 20 Se realizó la intoxicación crónica con 3-NP según una patología de ejemplo usada previamente (es decir inyecciones intraperitoneales 4x10 mg/kg, 4x20 mg/kg, 4x40 mg/kg, 4x50 mg/kg cada 12 horas durante un periodo de dos semanas) con respecto a una patología de MSA modelo.

Se dividieron adicionalmente los ratones en grupos tal como sigue: grupo control (se sometió a prueba con solución salina, n=10), grupo de dosis baja de rasagilina (0,6 mg/kg; n=10) y grupo de dosis alta de rasagilina (2 mg/kg; n=10). Se administró rasagilina por vía subcutánea cada 24 horas empezando 24 horas una semana antes de la intoxicación con 3-NP y durante hasta una semana más, es decir, durante un periodo total de 4 semanas.

5 Actividad y toxicidad de rasagilina: análisis de la actividad MAO-A y MAO-B

Se determinó la eficacia del tratamiento con rasagilina mediante la medición bioquímica de la inhibición de la actividad MAO-A y MAO-B en los diferentes grupos de tratamiento. Se sacrificaron dos ratones por grupo con anestesia profunda con tiopental mediante traslocación cervical. Se extirparon inmediatamente los cerebros y se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron adicionalmente a -80°C. Previamente, se incubaron homogeneizados tisulares con clorgilina o deprenilo con el fin de inhibir MAO-A o MAO-B respectivamente. Se realizó la incubación con PEA marcada con ¹⁴C (10 μM) para la determinación de MAO-B y con ¹⁴C-HT (100 μM) para la determinación de MAO-A. Se detuvo la reacción mediante acidificación y se extrajeron metabolitos marcados en tolueno/acetato de etilo y se contaron mediante un instrumento Beta-counter.

La observación general y la medición diaria del peso corporal no indicaron ningún efecto tóxico de la rasagilina. Se determinó la actividad bioquímica de MAO-A y MAO-B en los diferentes grupos de tratamiento al final del experimento. El tratamiento con rasagilina en ambas concentraciones indujo una inhibición significativa de la actividad MAO. Se muestran los resultados en la tabla 2.

Tabla 2

Grupo	Tratamiento	Actividad MAO-A (dpm media ± DE)	MAO-B actividad (dpm media ± DE)
control	solución salina	4179,75 ± 200	8644,40 ± 1409
MSA	solución salina	5126,58 ± 307	12783,8 ± 580
MSA	rasagilina 0,8 mg/kg	1463,10 ± 219	370,01 ± 321
MSA	rasagilina 2,5 mg/kg	724,06 ± 65	80,94 ± 14

Comportamiento motor y puntuación motora general

Se realizaron pruebas de comportamiento de manera ciega con respecto al estado de tratamiento según los siguientes procedimientos y los descritos en Fernagut *et al.*: clinical scale, stride length, spontaneous locomotor activity (Neuroscience, 2002; 114(4):1005-17). Se hicieron las observaciones generales (escala clínica) diariamente durante todo el periodo experimental y se realizaron el resto de las pruebas durante los últimos tres días antes de sacrificar los ratones.

Se evaluó el comportamiento motor diariamente mediante una puntuación clínica general y con pruebas de comportamiento motor adicionales (campo flexible, prueba de la barra y longitud de zancada) según protocolos descritos previamente (Stefanova *et al.*, Oxidative stress in transgenic mice with oligodendroglial alpha-synuclein overexpression replicates the characteristic neuropathology of multiple system atrophy, Am.J.Pathol. 2005;166:869-76) durante la tercera semana (días 16-19) y la cuarta semana (días 25-28) del experimento.

Se evaluaron los grupos diariamente durante todo el periodo experimental con una puntuación motora general según una escala de clasificación publicada previamente. Se observaron los primeros signos de alteración motora el día 13 del experimento (día 6 tras la intoxicación con 3-NP) y progresaron adicionalmente en los grupos con MSA en comparación con los controles no intoxicados (figuras 1A y 1B). El tratamiento con rasagilina indujo una mejora significativa del deterioro motor general (figura 1B). En resumen, la rasagilina mejoró varios aspectos importantes del comportamiento motor deteriorado en el ratón transgénico con el modelo de MSA.

Escala de comportamiento motor estandarizada para la valoración de la gravedad de la incapacidad motora inducida por 3-NP en ratones

Se usó una escala de clasificación descrita previamente (Fernagut *et al.*, Subacute systemic 3-nitropropionic acid intoxication induces a distinct motor disorder in adult C57B1/6 mice: Behavioural and histopathological characterization, Neuroscience 2002;114:1005-17) para la evaluación de la contracción de las extremidades posteriores, la actividad locomotora general, la distonía de las extremidades posteriores, la distonía troncal y la respuesta a la exposición postural (0, normal; 1 ligeramente alterado y 2 notablemente incapacitado). Se realizó la clasificación cada 24 h empezando después de la primera intoxicación con 3-NP (día 7) y durando hasta el final del experimento. Se determinó una puntuación diaria total por animal para cada sesión así como una puntuación de suma total por animal por grupo para todo el periodo de prueba.

Prueba de la barra

Se realizó la prueba de la barra (*Id.*; y Matsuura *et al.*, Pole test is a useful method for evaluating the mouse movement disorder caused by striatal dopamine depletion, Journal of Neuroscience Methods 1997;73:45-8) el día 17 y el día 25 del experimento. Se habituó cada ratón a la prueba el día anterior. Se aplicó una barra vertical de madera

con superficie rugosa, 1 cm de ancho y 50 cm de alto. Se colocó el ratón con la cabeza hacia arriba en la parte superior de la barra y se midieron el tiempo para girar hacia abajo (Tgiro) así como el tiempo total para bajar por la barra hasta que el ratón alcanzó el suelo con las cuatro patas (Ttotal) en 5 ensayos. Se guardó el mejor resultado de los cinco ensayos para el análisis estadístico (Fernagut *et al.*, *In vivo* models of multiple system atrophy, *Mov Disord.* 2005;20 Suppl 12:S57-S63). Si un ratón no podía realizar la prueba, se consideró un valor por defecto de 120 s.

Se observó una incapacidad significativa para realizar la prueba en animales tratados con 3-NP los días 17 y 25 tal como se registró por un alargamiento del T-giro y T-total (figuras 1G y 1I). La rasagilina redujo significativamente los tiempos de movimiento prolongados (T-giro y T-total) durante la cuarta semana (día 25).

Actividad en campo abierto y de erguimiento

10 Para someter a prueba la actividad locomotora de los ratones se aplicó un sistema de actividad en campo flexible (San Diego Instruments, San Diego, California), que permite monitorizar y contar en tiempo real la actividad locomotora horizontal y vertical mediante 544 canales de haces fotográficos. Se colocaron los ratones en el centro del campo abierto (40,5 x 40,5 x 36,5 cm) y se sometieron a prueba durante un periodo de 15 min siempre en el mismo momento del día (5:00 p.m.). Se realizaron las pruebas en una sala oscura que estaba completamente
15 aislada de ruidos externos y de la luz durante el periodo de prueba. Se analizó adicionalmente la suma de los recuentos en el plano horizontal y vertical el día 16 y el día 26 del experimento.

Actividad en campo flexible

La intoxicación con 3-NP indujo una disminución transitoria de la actividad en campo abierto y de erguimiento el día 16 (figura 1E). No se observaron efectos significativos del tratamiento con rasagilina ni tras la actividad en campo
20 abierto ni sobre el comportamiento de erguimiento en cualquiera de los puntos de tiempo estudiados (figuras 1C - 1F).

Longitud de zancada

Se midió la longitud de zancada de las extremidades posteriores de los ratones en el nivel inicial y antes de sacrificarlos tras una habituación a la prueba durante 3 días antes de su realización. Se humedecieron las
25 extremidades de cada animal con un colorante alimenticio no tóxico y se dejó que el ratón corriera sobre una banda de papel (42 cm de largo, 4,5 cm de ancho) bajando por un pasillo luminoso hacia una caja objetivo oscura. Tras cuatro pasadas, se midió la longitud de zancada de las extremidades anteriores y de las extremidades posteriores en cada lado, excluyendo el comienzo (7 cm) y el final (7 cm) de la pasada. Se determinó la longitud de zancada media.

30 Se realizó la prueba de longitud de zancada el día 18-19 y el día 27-28 tras la primera intoxicación con 3-NP. La longitud de zancada se acortó en ambos puntos de tiempo como resultado de la intoxicación con 3-NP (figuras 1K y 1L). La rasagilina revirtió la longitud de zancada acortada el día 18-19 y revirtió el empeoramiento de la longitud de zancada el día 27-28.

Neuropatología

35 Se realizó un examen neuropatológico de los cerebros tras la perfusión transcárdica del 4% de paraformaldehído (PFA) con anestesia profunda con tiopental. Se extirparon rápidamente los cerebros, se fijaron posteriormente en el mismo fijador durante 1 hora a 4°C y entonces se conservaron en disolución de sacarosa al 25% hasta que se hundieron. Se congelaron lentamente los cerebros con 2-metilbutano y se mantuvieron a -80°C hasta su procesamiento. Se cortaron secciones en serie a lo largo de todo el cerebro en un micrótopo de congelación (Leica,
40 Nussloch, Alemania).

Se sometieron las secciones a las siguientes tinciones inmunohistoquímicas: anticuerpo anti-tirosinohidroxilasa (Sigma) usado para visualizar neuronas dopaminérgicas en la SNc, fosfoproteína 32 regulada por adenosin-3',5'-monofosfato cíclico y dopamina (DARPP-32)(New York Hospital-Cornell Medical Centre) usada para visualizar neuronas espinosas de tamaño mediano en el estriado y células de Purkinje en la corteza cerebelosa, proteína ácida fibrilar glial (GFAP)(Roche Diagnostics GmbH) usada para visualizar reacción de la astroglia, CD11b (Serotec) usada para visualizar la reacción de la microglia y marcadores apoptóticos/antiapoptóticos Bcl-2, Bcl-XI y Bax. Se tiñó una serie completa con violeta de cresilo.

Se usaron los siguientes anticuerpos en este estudio: anticuerpo anti-DARPP-32 monoclonal (1:2000), anticuerpo anti-TH monoclonal (Sigma, St. Louis, Missouri, 1:500), anticuerpo anti-GFAP monoclonal (Roche, Viena, Austria 1:100), anticuerpo anti-CD11b monoclonal (Serotec, Oxford, R.U., 1:100), anticuerpo anti-caspasa 3 activada policlonal (Transduction Laboratories, Lexington, Kentucky, 1:200), anticuerpo anti-Bax monoclonal (Santa Cruz Biotechnology, 1:100), anticuerpo anti-Bcl2 monoclonal (Santa Cruz Biotechnology, 1:100) y anticuerpo anti-BclX monoclonal (Chemicon, Temecula, CA, 1:100). Se biotinilaron anticuerpos secundarios con anticuerpo de caballo anti-IgG de ratón, anticuerpo de cabra anti-IgG de rata o anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo (Vector, Burlingame,
55 California). Se desarrolló una reacción inmunohistoquímica con 3,3'-diaminobencidina.

Se realizaron todos los análisis morfométricos de manera ciega con respecto al tratamiento para el observador de los animales. Se aplicó estereología usando un sistema de análisis de imágenes asistido por ordenador (microscopio Nikon E-800, cámara digital Nikon DXM 1200; software Stereo Investigator, MicroBrightField Europe e.K., Magdeburgo, Alemania). Se usaron métodos estereológicos (Mayhew *et al.*, If you assume, you can make an ass out of u and me': a decade of the disector for stereological counting of particles in 3D space. *J.Anat.*, 1996;188 (Pt 1):1-15) para contar el número de neuronas estriatales, el número de neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra, los núcleos del puente y la oliva inferior. Se analizaron las células de Purkinje en el cerebelo y la reacción de la glía a lo largo de todo el cerebro con respecto al atlas del cerebro de ratón de Paxinos y Franklin (1997, Academic Press, San Diego). Se contaron las células de Purkinje en una región perfilada para incluir sólo la capa de células de Purkinje (German *et al.*, Degeneration of neurons and glia in the Niemann-Pick C mouse is unrelated to the low-density lipoprotein receptor. *Neuroscience*, 2001;105:999-1005).

Se expresan todos los datos como valores medios \pm EEM. Para todas las pruebas estadísticas realizadas, un nivel de probabilidad del 5% ($p < 0,05$) se considera significativo.

Se realizó una comparación estadísticas entre los grupos usando un ANOVA o bien paramétrico o bien no paramétrico (análisis de varianza de una vía), seguido por una prueba de Kurskal-Wallis o de Tukey a posteriori. Se obtienen correlaciones entre variables de comportamiento e histopatología usando regresiones lineales. Se valora la supervivencia dentro de los grupos mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se comparan parámetros morfológicos de diferentes grupos usando ANOVA.

Degeneración estriatonigral

La intoxicación con 3-NP de los ratones con (PLP)- α -sinucleína indujo la pérdida de neuronas espinosas medianas inmunorreactivas para DARPP-32 estriatales. Esta pérdida neuronal se prevenía parcialmente mediante el tratamiento con rasagilina, sin embargo, los números de neuronas no alcanzaron los niveles de controles no intoxicados (figura 2A). De manera similar, la intoxicación con 3-NP indujo la pérdida de neuronas inmunopositivas para TH en la SNc, pero el tratamiento con rasagilina protegió completamente las neuronas nigrales frente a la intoxicación (figura 2B).

Atrofia olivopontocerebelosa

La intoxicación con 3-NP indujo la pérdida de neuronas en el cerebelo (células de Purkinje), puente (núcleos del puente) y olivas inferiores. El tratamiento con rasagilina tuvo efectos neuroprotectores en el sistema olivopontocerebeloso similares a los observados en el sistema estriatonigral. El tratamiento diario con rasagilina 2,5 mg/kg durante 4 semanas indujo la protección parcial de células de Purkinje (figura 3A) y las neuronas de las olivas inferiores (figura 3C) sin alcanzar los números neuronales de los controles sanos. Se protegieron completamente los núcleos del puente mediante el tratamiento con rasagilina frente a la intoxicación con 3-NP (figura 3B).

Se realizaron análisis inmunohistoquímicos adicionales para GFAP y CD11b para determinar los efectos del tratamiento con rasagilina sobre la activación de la astrogliá y de la microglia. No se observaron diferencias en el patrón de tinción de ratones tratados y sin tratar. Adicionalmente se realizó un análisis inmunohistoquímico para bcl-2, bcl-X y bax, aunque no pudieron obtenerse resultados concluyentes con este método en cuanto a los mecanismos de muerte celular y neuroprotección de rasagilina implicados en el modelo.

Los resultados neuropatológicos indican que el tratamiento con rasagilina tiene un efecto protector en un modelo de ratón transgénico de MSA con disminución de la pérdida de neuronas en el estriado, la SNc, el cerebelo, el puente y las olivas inferiores. Este hallazgo patológico se correlaciona con puntuaciones de comportamiento motor mejoradas del grupo de tratamiento con rasagilina.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende una cantidad de R(+)-N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece de atrofia multisistémica.
- 5 2. Composición que comprende una cantidad de R(+)-N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso para aliviar un síntoma de atrofia multisistémica en un sujeto aquejado de atrofia multisistémica.
3. Composición según la reivindicación 2, en la que el síntoma de atrofia multisistémica es temblor, rigidez muscular, hipocinesia, problemas de equilibrio, problemas del habla, problemas para tragar, ataxia, hipotensión ortostática, impotencia, incontinencia urinaria o retención urinaria.
- 10 4. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la forma de atrofia multisistémica es una forma de degeneración estriatonigral, una forma de síndrome de Shy-Drager o una forma de atrofia olivopontocerebelosa esporádica.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la cantidad de R(+)-N-propargil-1-aminoindano o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de desde 0,01 mg hasta 20 mg.
- 15 6. Composición según la reivindicación 5, en la que la cantidad de R(+)-N-propargil-1-aminoindano o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 2 mg.
7. Composición según la reivindicación 5, en la que la cantidad de R(+)-N-propargil-1-aminoindano o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 1 mg.
- 20 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la composición comprende la sal farmacéuticamente aceptable de R(+)-N-propargil-1-aminoindano.
9. Composición según la reivindicación 8, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es esilato, mesilato, sulfato o tartrato.
10. Composición según la reivindicación 9, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es mesilato.
- 25 11. Composición según la reivindicación 10, en la que la cantidad de R(+)-mesilato de N-propargil-1-aminoindano es de 1,56 mg.
12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que la composición está formulada para administración oral, parenteral, rectal o transdérmica.
- 30 13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende además levodopa, agonistas de dopamina, antagonistas de glutamina, agentes terapéuticos para la hipotensión ortostática, anticolinérgicos o fármacos para tratar la impotencia masculina.
- 35 14. Composición según la reivindicación 13, en la que el sujeto en el momento de la primera administración de R(+)-mesilato de N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo ha estado recibiendo una terapia complementaria que incluye, pero no se limita a, levodopa, agonistas de dopamina, antagonistas de glutamina, agentes terapéuticos para la hipotensión ortostática, anticolinérgicos o fármacos para tratar la impotencia masculina para aliviar un síntoma de atrofia multisistémica.
- 40 15. Producto que contiene R(+)-N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos uno de levodopa, agonistas de dopamina, antagonistas de glutamina, agentes terapéuticos para la hipotensión ortostática, anticolinérgicos o fármacos para tratar la impotencia masculina, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de atrofia multisistémica o para aliviar un síntoma de atrofia multisistémica.
- 45 16. Composición para su uso según la reivindicación 1, que comprende administrar al sujeto una cantidad de R(+)-N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo solo o en combinación con levodopa, uno o más agonistas de dopamina, uno o más antagonistas de glutamina, uno o más agentes terapéuticos para la hipotensión ortostática, uno o más anticolinérgicos, o uno o más fármacos para tratar la impotencia masculina, eficaz para tratar al sujeto.

