

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 394**

51 Int. Cl.:

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2009 PCT/IL2009/000567**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2009 WO09147681**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2009 E 09758025 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2303330**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson**

30 Prioridad:

06.06.2008 US 59326 P

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

15.03.2018

73 Titular/es:

**PHARMA TWO B LTD. (100.0%)
3 Pekeris Street Park Tamar
76702 Rehovot, IL**

72 Inventor/es:

**LAMENSDORF, ITSCHAK y
SELA, YORAM**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 659 394 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de las enfermedades neurodegenerativas y, en particular, se refiere a composiciones para ser usadas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, como se reivindica en la reivindicación 1.

Antecedentes de la técnica

10 La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por una pérdida crónica y progresiva de neuronas de dopamina en la sustancia negra pars compacta, que conduce a trastornos del movimiento que incluyen disquinesia, temblores en reposo, rigidez y dificultad para caminar.

15 El tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson se dirige a detener, ralentizar o reducir el alcance o minimizar el procedimiento neurodegenerativo en neuronas nigroestriatales (terapia neuroprotectora) y eliminar el desequilibrio bioquímico (terapia sintomática). Las direcciones principales de la terapia sintomática en la enfermedad de Parkinson son aumentar la síntesis de dopaminas o estimular la actividad de los receptores de dopamina y la liberación de dopamina desde el espacio presináptico y a inhibir la reabsorción de dopamina por receptores presinápticos y el catabolismo de dopaminas.

20 El criterio de referencia en el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson está proporcionado por sustancias que contienen DOPA como levodopa. Levodopa es administrado comúnmente en combinación con carbidopa, que aumenta la semivida de levodopa. Sin embargo, la eficacia de estos agentes disminuye a lo largo del tiempo debido a la degeneración continuada de neuronas en la sustancia negra. El problema de tratar pacientes que no reciben levodopa fue estudiado por Hubble et al (Clinical Neuropharmacology 1995, 18,338-347) que trataron el efecto de una dosis ascendente de pramipexol proporcionada a pacientes de Parkinson que ya recibían una dosis eficaz de selegilina.

25 Han sido propuestas otras opciones de tratamientos que combinan fármacos de Parkinson conocidos, por ejemplo, en el documento EP-A-0241809, que describe una combinación de dosis fija (FDC) de selegilina, un inhibidor de MAO y amantadina; el documento WO 2007/073702, que describe un comprimido de liberación de combinación que comprende levodopa y amantadina o levodopa o ropinirol; y el documento WO 91/16885, que describe una forma de dosificación osmótica que comprende un par de fármacos anti-Parkinson que comprende bromocriptina (un antagonista de receptores de dopamina) y selegilina (un inhibidor de MAO). Dechant y Plosker (CNS Drugs 1997, 8, 335-341) examinan dos aspectos del uso del agonista de dopamina ropinirol, su eficacia como monoterapia y su eficacia como adyuvante para levodopa. Finalmente, un ensayo clínico ("Non-Blinded Study Demonstrating the Effectiveness and Safety of Azilect Alone or in Combination Therapy in Parkinson's Disease" www.clinicaltrials.gov. 2006) ensayó una propuesta de polifarmacéutica que incluía la administración de dosis eficaces de inhibidores de MAO-B como tratamiento añadido a la terapia de agonistas de dopamina, en el que se proporcionó azilect junto con pramipexol, ropinirol o levodopa.

Sumario de la invención

Cualquier referencia al término "invención" debe ser entendida solamente como un ejemplo de aplicación de los receptores expuestos en la descripción, salvo que la "invención" esté explícitamente reivindicada.

40 La presente invención se refiere a una composición para ser usada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como se reivindica en la reivindicación 1.

La presente descripción expone formulaciones que comprenden fármacos conocidos usados o propuestos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson formulados de forma tal que los fármacos serán más eficaces para mejorar los estados del paciente.

45 En un aspecto, la presente descripción expone una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que comprende una combinación de dosis fija de dos agentes activos diferentes seleccionados entre compuestos que tienen efectos sintomáticos o neuroprotectores, o ambos, en pacientes de Parkinson, en las que la relación en moles de los dos componentes está en el intervalo de 1:1 a 1:100.

50 En otro aspecto, la presente descripción expone un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende las combinaciones de fármacos de la invención.

Breve descripción de los dibujos

Las Figs. 1 A-C muestran el efecto neuroprotector de fármacos y combinaciones de Parkinson de los fármacos sobre apoptosis inducida por un medio exento de suero en células PC12 medidas en % de células viables. Fig. 1A: (1)

ayuno; (2) ropinirol 200 μ M; (3) ropinirol 100 μ M; (4) rasagilina 50 μ M; (5) rasagilina 100 μ M; (6) combinación de ropinirol 200 μ M : rasagilina 50 μ M; (7) combinación de ropinirol 100 μ M : rasagilina 100 μ M; Fig. 1B: (1) ayuno; (2) pramipexol 200 μ M; (3) pramipexol 100 μ M; (4) selegilina 50 μ M; (5) selegilina 10 μ M; (6) combinación de pramipexol 200 μ M : selegilina 50 μ M; (7) combinación de pramipexol 100 μ M : selegilina 10 μ M; Fig. 1C: (1) ayuno; (2) ropinirol 200 μ M; (3) ropinirol 100 μ M; (4) selegilina 50 μ M; (5) selegilina 10 μ M; (6) combinación de ropinirol 200 μ M : selegilina 50 μ M; (7) combinación de ropinirol 100 μ M : selegilina 10 μ M.

Las Figs. 2 A-D muestran el efecto neuroprotector de fármacos y combinaciones de Parkinson sobre apoptosis inducida por MPP+ en células PC12 medido mediante % de células viables. En la Figs. 2A-C el efecto neuroprotector se mide como % de viabilidad de control, mientras que en la Fig. 2D se mide como % de toxicidad. Fig. 2A: (1) MPP+ 250 μ M; (2) ropinirol 400 μ M; (3) ropinirol 200 μ M; (4) ropinirol 100 μ M; (5) rasagilina 100 μ M; (6) rasagilina 50 μ M; (7) rasagilina 10 μ M; (8) combinación de ropinirol 400 μ M : rasagilina 100 μ M; (9) combinación de ropinirol 200 μ M : rasagilina 50 μ M; (10) combinación de ropinirol 100 μ M : rasagilina 10 μ M; Fig. 2B: (1) MPP+ 250 μ M; (2) ropinirol 400 μ M; (3) ropinirol 200 μ M; (4) selegilina 100 μ M; (5) selegilina 50 μ M; (6) combinación de ropinirol 400 μ M : selegilina 100 μ M; (7) combinación de ropinirol 200 μ M : selegilina 50 μ M; Fig. 2C: (1) MPP+ 250 μ M; (2) pramipexol 400 μ M; (3) rasagilina 100 μ M; (4) selegilina 100 μ M; (5) combinación de pramipexol 400 μ M : rasagilina 100 μ M; (6) combinación de pramipexol 400 μ M : selegilina 100 μ M. Fig. 2D: (1) MPP+ 500 μ M; (2) pramipexol 400 μ M; (3) rasagilina 400 μ M; (4) combinación de pramipexol 200 μ M : rasagilina 200 μ M; (5) testigo.

Las Figs. 3A-C muestran el efecto beneficioso de una combinación de fármacos sobre la actividad de locomoción en ratones tratados MPTP al ser medido mediante la latencia rotarod (varilla rotatoria) (3A) o la distancias rotarod (3B-C) en el día 5 (3A-B) y en el día 11 (3C) del estudio; (1) testigo; (2) MPTP; (3) 0,1 mg/kg de rasagilina; (4) 1 mg/kg de pramipexol; (5) combinación de (3) y (4).

La Fig. 4 muestra el efecto beneficioso de una combinación de fármacos sobre los niveles de dopamina en ratones tratados con MPTP: (1) ratones desprovistos de sistema inmune; (2) MPTP; (3) 0,05 mg/kg de rasagilina; (4) 0,5 mg/kg de pramipexol; (5) combinación de (3) y (4); (6) 0,1 mg/kg de rasagilina; (7) 1 mg/kg de pramipexol; (8) combinación de (6) y (7).

Descripción detallada de la invención

Cualquier referencia al término "invención" debe ser entendido solo como un ejemplo de aplicación de los preceptos expuestos en la descripción, salvo que la "invención" esté explícitamente reivindicada.

La presente invención se refiere a una composición para ser usada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como se reivindica en la reivindicación 1.

La presente descripción se refiere a una combinación de tratamiento de pacientes de la enfermedad de Parkinson con dos agentes activos diferentes.

Un tratamiento de combinación con dos agentes que actúan a través de dos mecanismos de acción diferentes, por ejemplo, uno con un efecto neuroprotector y el otro que induce un efecto sintomático aumentando la síntesis de dopamina en el cerebro, tiene muchas posibilidades de una utilidad terapéutica beneficiosa sinérgica. También los agentes con actividad antiapoptosis o actividad de tensión antioxidante pueden ser beneficiosos en combinación con los inhibidores anticolinesterasa o antagonistas de NMDA.

La explicación para este aspecto de la presente invención es que la relación de los dos componentes de la combinación debe estar precisamente calibrada y que los dos componentes se formulan preferentemente en una forma de dosificación única diseñada para un rendimiento y eficacia farmacocinéticos óptimos y para el cumplimiento del paciente. La expresión "combinación de dosificaciones fija" se usa en la presente memoria descriptiva para describir una formulación de dosificación única que comprende dos fármacos diferentes a una relación precisa, a saber, en ciertas dosis fijas. Para un tratamiento basado en múltiples fármacos, la relación exacta de los componentes, periodicidad, dosificación y aspectos farmacocinéticos desempeñan una función extremadamente importante. Para determinar la combinación de dosificación fija óptima, no son de importancia la eficacia combinada/sinérgica y la potencia, sino también las características farmacocinéticas relativas de cada componente y la formulación óptima.

El efecto terapéutico superior de las combinaciones de la presente invención sobre las monoterapias y terapias de combinación actuales para la enfermedad de Parkinson se debe a la relación única y las formulaciones que proporcionan propiedades farmacocinéticas óptimas y mejoran la absorción de uno o los dos agentes, la semivida y la distribución.

Por tanto, según este aspecto, la descripción expone una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y dos agentes activos seleccionados entre compuestos que tienen efectos neuroprotectores o sintomáticos, o ambos, en pacientes de la enfermedad de Parkinson, en que la relación en moles de los dos componentes está en el intervalo de 1:1 a 1:100.

El compuesto que tiene efectos neuroprotectores o sintomáticos, o ambos, se puede seleccionar entre dos grupos

diferentes de los siguientes agentes: (i) un agonista de receptor de dopamina (DRA); (ii) inhibidor de monoaminaoxidasa (MAO); (iii) levodopa sola o en combinación con un inhibidor de descarboxilasa y/o un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa (COMT); (iv) un número agonista o antagonista de receptor de glutamato; (v) un agente atrapador (spin-trapping); (vi) un agente antioxidante o (vii) un agente antiinflamatorio.

5 En una realización, uno de los agentes activos es un agonista de receptores de dopamina (DRA) capaz de estimular receptores de dopamina en nervios en el cerebro que normalmente serían estimulados por dopamina. El agonista puede tener una acción selectiva sobre los subtipos de receptores de dopamina. Ejemplos de agonistas de receptores de dopamina que pueden ser usados según la invención incluyen, pero sin limitación, pramipexol, ropinirol, piribedil, lisurida, cabergolina, apomorfina, rotigotina, bromocriptina y pergolida.

10 En realizaciones preferidas, el agonista es pramipexol, ropinirol y apomorfina, lo más preferentemente pramipexol y ropinirol. El pramipexol y la apomorfina tienen ambos efectos sintomáticos y neuroprotectores y el ropinirol tiene efecto sintomático.

En una realización adicional, uno o los dos agentes activos son un inhibidor de MAO, preferentemente un inhibidor de MAO-B de tipo propargilamina como rasagilina y selegilina, que son ambos fármacos aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

15 El criterio de referencia para la inhibición MAO en la enfermedad de Parkinson es la mejora de la actividad de dopamina estriatal, que da lugar a beneficios motores sintomáticos. Los inhibidores de MAO aumentan también el nivel de dopamina inhibiendo la monoaminaoxidasa B, la enzima responsable de su hidrólisis. Además, debido a sus actividades antioxidantes y antiapoptóticas, los inhibidores de MAO-B exhiben también actividad neuroprotectora.

20 Todavía en una realización adicional expuesta, uno de los agentes activos es levodopa (L-DOPA), un precursor de dopamina, que es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, mientras que la propia dopamina no puede hacerlo. En el sistema nervioso central, la levopoda es metabolizada a dopamina mediante ácido L-aminoaromaticodescarboxilasa (en la presente memoria descriptiva “descarboxilasa”) y aumenta los niveles de dopamina en el cerebro, estando por ello indicada para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson.

25 Sin embargo, levodopa es convertida también en dopamina en los tejidos periféricos, es decir, fuera del cerebro. Con el fin de evitar la formación periférica de dopamina, en una realización, un inhibidor de descarboxilasa periférico como carbidopa o benserazida es conjuntamente administrado con levodopa. En otra realización, un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa (COMT) como tolcapona o entacapona es conjuntamente administrado con levodopa y carbidopa para evitar la síntesis de dopamina en tejidos periféricos. Como tanto carbidopa como los inhibidores de

30 COMT por sí mismos no tienen un efecto beneficioso cuando se proporcionan solos a pacientes de la enfermedad de Parkinson, no son considerados como agentes activos según la presente invención.

Todavía en otra realización expuesta, uno de los dos agentes activos es un agonista o antagonista de receptores de glutamato como, pero sin limitación, amantadina, minociclina y remacemida.

35 La trayectoria subtalámopalidal glutaminérgica es hiperactiva después del agotamiento de dopamina, conduciendo a una transmisión excesiva desde el núcleo subtalámico y trayectorias glutaminérgicas subtalomopalidades que da lugar a aquinesia y rigidez. La inhibición de estas trayectorias por antagonistas de receptores de glutamato restablece el equilibrio de transmisión de acetilcolina y dopamina e invierte estos síntomas motores. Se supone que la patogénesis de la enfermedad de Parkinson puede estar mediada por una lesión neuronal inducida por glutamato y que los antagonistas de glutamato pueden ser neuroprotectores en la enfermedad de Parkinson.

40 El funcionamiento anormal de neurotransmisores de aminoácidos excitatorios sinápticos (principalmente glutamato y aspartato) y otros neurotransmisores centrales excitatorios e inhibidores desempaña una función en el desarrollo y progreso de una gama de trastornos cerebrales neurodegenerativos que incluyen epilepsia, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer. Estos incluyen antagonistas de receptores de glutamato del tipo d-aspartato de N-metilo (NMDA) y no NMDA y agonistas y antagonistas de receptores de glutamato metabotrópicos, que actúan

45 pre- y/o post-conectivamente a la sinapsis excitatoria central. Los receptores mGlu de antagonistas del grupo I y agonistas del grupo II y III exhiben propiedades neuroprotectoras y de mejora de los síntomas.

Como los receptores de NMDA son uno de los factores más perjudiciales en la excitotoxicidad, los antagonistas de los receptores han mantenido la esperanza de un tratamiento de estados que impliquen excitotoxicidad que incluyen lesión cerebral traumática, apoplejía y enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y Huntington.

50 En una realización expuesta, uno de los agentes activos es un antagonista de receptor de NMDA. La amantadina es un antagonista de receptor de NMDA y un fármaco anticolinérgico y tiene efectos tanto sintomáticos como neuroprotectores. La minociclina, un miembro de los antibióticos de tetraciclina de espectro amplio, tiene propiedades neuroprotectoras. Tanto la minociclina, un miembro de los antibióticos de tetraciclina de espectro amplio, como la ramacemida tienen propiedades neuroprotectoras.

55 En todavía otra realización expuesta, uno de los dos agentes activos es un agente atrapador como, pero sin limitación, 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (tempol), α -(4-piridil-1-óxido)-N-tert-butil-nitrona (POBN) o α -fenil-tert-butil-nitrona (PBN), conocidos como agentes neuroprotectores.

5 En todavía otra realización expuesta, uno o los dos agentes activos son un antioxidante que muestra efecto neuroprotector como, pero sin limitación, melatonina, vitamina C, vitamina D, β -caroteno, estrógenos como 17 β -estradiol, compuestos fenólicos como vitamina E, 2,4,6-trimetilfenol, N-acetilserotonina, y 5-hidroxiindol y cannabinoides. Entre el grupo de moléculas esteroidales, solamente los estrógenos tienen la capacidad de evitar la muerte de células neuronales provocada por una carga oxidativa aumentada.

10 En todavía otra realización expuesta, uno de los dos agentes activos es un agente antiinflamatorio que puede ser un fármaco antiinflamatorio no esterooidal como, pero sin limitación, ibuprofeno, indometacina, nimesulide, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, flurbiprofeno, sulindac; rofecoxib celecoxib, nabumetona, naproxena, aspirina, cetoprofeno, diclofenaca, piroxicam, diflunisal, fenoprofeno, sulindac, o meclofeno; y la proteína ficocianina (Pc); y un agente esterooidal antiinflamatorio como, pero sin limitación, metilprednisolona.

En una realización expuesta, la composición farmacéutica de la descripción comprende

(i) pramipexol en combinación con rasagilina, selegilina, ropinirol, piribedil, bromocriptina, pergolida, lisurida, cabergolina, apomorfina, rotigotina, levodopa, levodopa con carbidopa, levodopa con carbidopa y entacapona, levodopa con carbidopa y tolcapona, amantadina, o minociclina;

15 (ii) ropinirol en combinación con rasagilina, selegilina, piribedil, bromocriptina, pergolida, lisurida, cabergolina, apomorfina, rotigotina, levodopa, levodopa con carbidopa, levodopa con carbidopa y entacapona, levodopa con carbidopa y tolcapona, amantadina, o minociclina;

20 (iii) piribedil en combinación con rasagilina, selegilina, bromocriptina, pergolida, lisurida, cabergolina, apomorfina, rotigotina, levodopa, levodopa con carbidopa, levodopa con carbidopa y entacapona, levodopa con carbidopa y tolcapona, amantadina, o minociclina;

(iv) bromocriptina en combinación con rasagilina, selegilina, pergolida, lisurida, cabergolina, apomorfina, rotigotina, levodopa, levodopa con carbidopa, levodopa con carbidopa y entacapona, levodopa con carbidopa y tolcapona, amantadina, o minociclina;

25 (v) pergolida en combinación con rasagilina, selegilina, lisurida, cabergolina, apomorfina, rotigotina, levodopa, levodopa con carbidopa, levodopa con carbidopa y entacapona, levodopa con carbidopa y tolcapona, amantadina, o minociclina;

(vi) lisurida en combinación con selegilina, rasagilina, cabergolina, apomorfina, rotigotina, levodopa, levodopa con carbidopa, levodopa con carbidopa y entacapona, levodopa con carbidopa y tolcapona, amantadina, o minociclina;

30 (vii) cabergolina en combinación con rasagilina, selegilina, apomorfina, rotigotina, levodopa, levodopa con carbidopa, levodopa con carbidopa y entacapona, levodopa con carbidopa y tolcapona, amantadina, o minociclina;

(viii) apomorfina en combinación con selegilina, rasagilina, rotigotina, levodopa, levodopa con carbidopa, levodopa con carbidopa y entacapona, levodopa con carbidopa y tolcapona, amantadina, o minociclina;

(ix) rotigotina en combinación con rasagilina, selegilina, levodopa, levodopa con carbidopa, levodopa con carbidopa y entacapona, levodopa con carbidopa y tolcapona, amantadina, o minociclina;

35 (x) selegilina en combinación con levodopa, levodopa con carbidopa, levodopa con carbidopa y entacapona, levodopa con carbidopa y tolcapona, amantadina, minociclina, o rasagilina;

(xi) rasagilina en combinación con levodopa, levodopa con carbidopa, levodopa con carbidopa y entacapona, levodopa con carbidopa y tolcapona, amantadina, o minociclina;

40 (xii) amantadina en combinación con levodopa, levodopa con carbidopa, levodopa con carbidopa y entacapona, levodopa con carbidopa y tolcapona, o minociclina; y

(xiii) minociclina con levodopa, levodopa con carbidopa, levodopa con carbidopa y entacapona, o levodopa con carbidopa y tolcapona.

45 Se ha encontrado que las combinaciones de pramipexol con rasagilina o selegilina, o ropinidol con rasagilina o selegilina, son más eficaces para mejorar y mantener la viabilidad de células neuronales privadas de oxígeno en MPP+ o suero *in vitro* de lo que lo son los mismos compuestos cuando se usan separadamente (véase el ejemplo 1). Se ha encontrado adicionalmente según la presente invención que una combinación de pramipexol con rasagilina es mucho más eficaz para restaurar la actividad locomotora y el nivel de dopamina en neuronas de dopamina en la sustancia negra en ratones tratados con MPTP de lo que son los dos compuestos cuando son administrados solos (véase el ejemplo 2). Esto es cierto para ratones tratados durante 5 días, así como para ratones tratados durante 11 días. Según estos descubrimientos, la terapia de combinación confiere una actividad neuroprotectora y, como consecuencia, una atenuación del deterioro y la sensibilidad normal del sistema dopaminérgico para agonistas de dopamina. La terapia de combinación parece que también restaura o equilibra la respuesta potencialmente desequilibrada del animal a la "terapia dopaminérgica de aumento" conferida por un agonista de dopamina cuando

es administrado solo.

Por tanto, en realizaciones preferidas, la composición farmacéutica comprende una combinación de un agonista de receptor de dopamina en combinación con un inhibidor de MAO. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende un agonista de receptor de dopamina seleccionado entre pramipexol, ropinirol piribedil, lisurida, cabergolina, apomorfina, rotigotina, bromocriptina o pergolida en combinación con un inhibidor de MAO-B de tipo propargilamina como rasagilina o selegilina. En particular, la composición farmacéutica comprende (i) pramipexol en combinación con rasagilina; (ii) pramipexol en combinación con selegilina; (iii) ropinirol en combinación con rasagilina; o (iv) ropinirol en combinación con selegilina.

5 La relación en moles de pramipexol a rasagilina se selecciona entre 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 12:1, 14:1, 16:1, 18:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1 o 100:1; la relación en moles de pramipexol a selegilina se selecciona entre 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 12:1, 14:1, 16:1, 18:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1 o 100:1; la relación en moles de ropinirol a selegilina se selecciona entre 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 12:1, 14:1, 16:1, 18:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1 o 100:1; dicha relación en moles de ropinirol a rasagilina se selecciona entre 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 12:1, 14:1, 16:1, 18:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1 o 100:1.

15 En una realización la más preferida, la relación en moles de pramipexol a rasagilina es entre aproximadamente 1 : 1 y aproximadamente 10 : 1. La combinación de dosis fija que tiene dicha relación en moles puede ser desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 45 mg, preferentemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 6 mg de pramipexol y desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 10 mg, preferentemente desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 1 mg de rasagilina. Como los pesos moleculares de los dos compuestos son muy próximos, la relación en moles y la relación de peso : peso son similares y los dos tipos de relaciones están relacionadas de forma intercambiable en la presente solicitud.

La composición farmacéutica de la descripción contiene una combinación de dosis fija de los dos agentes activos en la que los agentes activos se formulan para una liberación inmediata, liberación controlada o liberación tanto inmediata como controlada.

25 En realizaciones preferidas, la composición farmacéutica comprende una combinación de dosis fija seleccionada entre : (i) pramipexol de liberación controlada y rasagilina o selegilina de liberación controlada; (ii) pramipexol de liberación controlada y rasagilina o selegilina de liberación inmediata; (iii) pramipexol de liberación controlada e inmediata y rasagilina o selegilina de liberación controlada e inmediata, en que hasta un 50% del pramipexol y de la rasagilina o selegilina está en la forma de liberación controlada; (iv) ropinirol de liberación controlada y rasagilina o selegilina de liberación controlada; (v) ropinirol de liberación controlada y rasagilina o selegilina de liberación inmediata y (vi) apomorfina de liberación controlada y una combinación de liberación controlada de levodopa y carbidopa.

35 En el caso de una formulación de liberación controlada, la dosis de pramipexol puede ser desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 45 mg y la dosis de rasagilina puede ser desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 10 mg, es decir, la dosis de pramipexol puede ser de 0,01, 0,02, 0,04, 0,06, 0,08, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40 o 45 mg, mientras que la dosis de rasagilina puede ser de 0,01, 0,02, 0,04, 0,06, 0,08, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mg, con una relación en moles como se definió anteriormente. En particular, las dosis de pramipexol y rasagilina en la combinación de dosis fija puede ser, pero sin limitación, de 6 mg de pramipexol y 0,6 mg de rasagilina; 4,5 mg de pramipexol y 1,2 mg de rasagilina; 3 mg de pramipexol y 0,3 mg de rasagilina; 3 mg de pramipexol y 1,2 mg de rasagilina; 2 mg de pramipexol y 0,2 mg de rasagilina; o 1,5 mg de pramipexol y 1,2 mg de rasagilina.

45 La composición farmacéutica de la descripción puede estar en cualquier forma adecuada, por ejemplo, comprimidos como comprimidos de la matriz, en los que la liberación de un componente activo soluble es controlada teniendo el componente activo difuso a través de un gel formado después del hinchamiento de un polímero hidrófilo puesto en contacto con un líquido disolvente (*in vitro*) o un fluido gastrointestinal (*in vivo*). Se han descrito muchos polímeros como capaces de formar este gel, por ejemplo, derivados de celulosa, en particular los éteres de celulosa como hidroxipropil-celulosa, hidroximetil-celulosa, metil-celulosa o metil-hidroxipropil-celulosa y, entre las diferentes calidades comerciales de estos éteres, están los que muestran viscosidades bastante elevadas. También están contemplados los comprimidos bicapa; estos comprimidos están constituidos por dos o más capas diferentes de granulación comprimidas conjuntamente, situándose las capas individuales una en la parte superior de la otra, conteniendo cada capa separada un componente activo diferente. Los comprimidos bicapa tienen la apariencia de una estructura emparedada porque está expuesto el borde de cada capa o zona.

55 La composición farmacéutica puede comprender también un ingrediente activo microencapsulado, en el que pequeñas gotitas de componente activo están rodeadas por un revestimiento o una membrana para formar partículas en el intervalo de unos pocos micrómetros hasta unos pocos milímetros.

En algunas realizaciones, la descripción expone composiciones farmacéuticas para una administración oral que son sólidas y pueden estar en la forma de un granulado, gránulos, granos, bolitas o aglomerados, que se mezclan y se

introducen en cápsulas o bolsitas o se comprimen en forma de comprimidos mediante métodos convencionales. En alguna realización preferida, se proporciona un comprimido en el que los dos agentes están presentes en al menos dos capas separadas, es decir, un comprimido bicapa o multicapas, en el que las capas que comprenden el primero y el segundo agentes pueden estar separadas mediante una capa intermedia inactiva, por ejemplo, una capa que

5

Otra formulación contemplada son sistemas de depósito, basados en polímeros biodegradables. A medida que el polímero se degrada, el ingrediente activo es lentamente liberado. La clase más común de polímeros biodegradables es la de poliésteres hidrolíticamente lábiles preparados a partir de ácido láctico, ácido glicólico o una combinación de estas dos moléculas. Los polímeros preparados a partir de estos monómeros individuales incluyen (D,L-láctido) (PLA), poli(glicólido) (PGA), y el copolímero poli(D,L-láctido-co-glicólido) (PLG).

10

Las formas de dosificación útiles de las composiciones farmacéuticas incluyen sistemas de disgregación por vía oral que incluyen, pero sin limitación, sistemas sólidos, semisólidos y líquidos que incluyen comprimidos disgregantes o disolventes, cápsulas blandas o duras, geles, formas de dosificación de dispersión rápida, formas de dosificación de dispersión controlada, capsulillas, películas, láminas, óvulos, gránulos, parches bucales/mucoadhesivos, polvos, láminas liofilizadas, comprimidos masticables que se disgregan con la saliva en la boca/cavidad bucal y sus combinaciones. Las películas útiles incluyen, pero sin limitación, películas solas que permanecen en una capa única y películas solas que permanecen en múltiples capas secas.

15

Otra forma de dosificación útil es un sistema inyectable de larga duración, como un gel liposomal que consiste, por ejemplo, en poloxámero 407 y una solución liposomal que contiene los componentes activos.

20

Los dos agentes activos en la composición pueden ser formulados también en una forma de dosificación de granulados (cápsulas) con diferentes modelos de liberación: un agente para una liberación intermedia y el otro para una liberación controlada, o cada uno de los agentes para una liberación tanto inmediata como controlada, en cuyo caso un 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% de la dosis es para liberación controlada y el resto para liberación inmediata.

25

La composición farmacéutica descrita comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un comprimido puede comprender al menos un material de carga, por ejemplo, lactosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada; al menos un disgregante, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada; al menos un aglutinante, por ejemplo, polivinilpiridona, hidroxipropilmetilcelulosa; al menos un tensoactivo, por ejemplo, laurilsulfato de sodio; al menos un adyuvante de flujo, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal y al menos un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio.

30

La presente descripción describe también un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica de la invención como se describe en la presente memoria descriptiva.

35

La descripción se refiere adicionalmente al uso de dos agentes activos seleccionados entre compuestos que tienen efectos neuroprotectores o sintomáticos, o ambos, en pacientes de la enfermedad de Parkinson, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

40

Son conocidos en la técnica los siguientes modelos de enfermedad de Parkinson y pueden ser usados según la presente invención. El deterioro por radicales libres está fuertemente implicado como un mediador de la muerte neuronal dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson. La tensión oxidativa asociada al envejecimiento, disfunción mitocondrial, agregación de proteínas, oxidación de dopamina y sobrecarga de hierro se cree que contribuye a la patogénesis de la enfermedad de Parkinson.

45

Un conjunto significativo de datos bioquímicos de estudios de autopsias de cerebros humanos y los de modelos de animales apuntan a un procedimiento continuado de tensión oxidativa en la sustancia negra que podría iniciar una neurodegeneración dopaminérgica. No es conocido si la tensión oxidativa es un acontecimiento primario o secundario. No obstante, la tensión oxidativa, como la inducida por las neurotoxinas 6-hidroxydopamina (6-OHDA) y MPTP (N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), ha sido usada en modelos de animales para investigar el procedimiento de neurodegeneración en un intento de desarrollar fármacos neuroprotectores antioxidantes.

50

La neurotoxina MPTP es convertida en el cerebro en la molécula de carga positiva MPP⁺ (1-metil-4-fenilpiridinio) mediante la enzima MAO-B, provocando parkinsonismo en primates o destruyendo ciertas neuronas productoras de dopamina en la sustancia negra. Actúa interfiriendo con la fosforilación oxidativa en mitocondrias, provocando el agotamiento de ATP y la muerte celular. También inhibe la síntesis de catecolaminas, reduce los niveles de dopamina y norepinefrina cardíaca e inactiva la tiroxinahidroxilasa.

55

Estudios anteriores con 6-OHDA indicaron que esta neurotoxina es una sustancia altamente reactiva, que se auto oxida fácilmente y es oxidativamente desaminada por monoaminaoxidasa para dar lugar a peróxido de hidrógeno y especies de oxígeno reactivas (ROS). Se ha deducido que esta neurotoxina ejerce su acción neurodegenerativa a través de la tensión oxidativa. La consecuencia de la tensión oxidativa es el inicio de la generación de ROS, seguido de la peroxidación de lípidos de la membrana cerebral. La posibilidad de que una toxina endógena, similar a una

neurotoxina como 6-OHDA, se pueda formar en el cerebro y esté implicada en el procedimiento de neurodegeneración ha sido concebida en muchas ocasiones.

5 La disfunción mitocondrial ha estado asociada a la enfermedad de Parkinson, específicamente, hay reducciones sistémicas en la actividad de complejo I de la cadena de transferencia de electrones mitocondriales en el cerebro, músculos y plaquetas de pacientes de la enfermedad de Parkinson.

10 La rotenona, un plaguicida común, es un inhibidor de alta afinidad de complejo I de la cadena de transferencia de electrones mitocondriales. El modelo de rotenona de la enfermedad de Parkinson ha sido sustanciado por la implicación de la exposición a plaguicidas y la disfunción de complejo I sistémica en la etiología de la enfermedad de Parkinson. Aunque la rotenona provoca la inhibición de complejo I uniforme a través del cerebro, las ratas tratadas con rotenona demostraron muchas características de la enfermedad de Parkinson, que incluyen degeneración dopaminérgica nigroestriatal selectiva, formación de inclusiones nigrales positivas a ubiquitina y sinucleína y déficits motores. Aunque el modelo de rotenona demostró la relevancia potencial de los defectos de complejo I para la patogénesis de la enfermedad de Parkinson, no son conocidos los mecanismos a través de los cuales la disfunción de complejo I sistémica produce neurotoxicidad.

15 La invención se ilustrará a continuación por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Materiales

20 (i) Células: se usaron células de médula adrenal de rata de feocromocitoma PC-12 (número ATCC: CRL-1721) y células SK-N-SH de neuroblastoma de médula ósea humana (número ATCC: HTB-11), obtenidas de la entidad ATCC, en los experimentos descritos a continuación. Las células PC12 se mantuvieron en medio F12K (Gibco) que contenía 15% de suero de caballo, 2,5% de suero bovino, glutamina y antibióticos. Las células SK-N-SH se hicieron crecer en medio esencial mínimo de Eagle (Biological Industries) que contenía 10% de suero bovino, glutamina y antibióticos. Ambas líneas celulares se mantuvieron a 37 °C y 5% de CO₂.

Métodos

25 Ensayo de inmunoprotección *in vitro*. Para el experimento de neuroprotección las células se dispusieron en placas (1 o 0,5 x 10⁵ células por pocillo) en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos revestidas de poli-L-lisina (Sigma). Veinticuatro horas después de disponer las placas el medio se intercambió con medio de crecimiento de nueva aportación con o sin los fármacos ensayados en ausencia o presencia de elementos estresantes. La citotoxicidad celular se indujo mediante ayuno de suero o metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺), 250 μM y 125 μM para células PC12 y SK, respectivamente. Los fármacos se añadieron en concentraciones diferentes solos y en combinación, 30 minutos antes a la agresión durante las 48 o 72 horas posteriores. La lesión de células neuronales se evaluó mediante un ensayo colorimétrico para la función mitocondrial usando el ensayo de MTT (Sigma). El ensayo de MTT está basado en la conversión de MTT en cristales de formasano azules por células viables. Se añadieron 5 mg/ml de reactivo MTT a cada pocillo (dilución final de 1:10 en cada pocillo). Las células se incubaron durante 1 hora a 37 °C y 5% de CO₂. El MTT en exceso se separó y los cristales de formasano restantes se disolvieron en 50 μl de DMSO y se cualificaron en un lector Elisa. La longitud de la onda de medición del producto de formasano fue 550 nm y la longitud de onda de referencia fue de 620 nm.

40 Preparación de muestras para análisis por HPLC de DA y metabolitos. Las muestras de tejido de cuerpo estriado se homogeneizaron en hielo en 500 μl de tampón de homogeneización (ácido perclórico 0,1 M, 0,2% de EDTA y 1% de ETOH) usando un estuche de ensayo homogeneizante OMNI Tip de la entidad OMNI International (velocidad intermedia 3x 10 segundos con intervalos de 5 segundos). Los homogenatos se sometieron a sonicación durante 5 minutos y seguidamente se centrifugaron a 15.000 rpm a 4 °C durante 15 minutos. Las materias sobrenadantes se transfirieron a tubos de nueva aportación y el contenido de dopamina se analizó mediante HPLC.

Ejemplo 1. Selección rápida *in vitro* de combinaciones de fármacos que protegen de la muerte celular.

45 Se usaron dos sistemas *in vitro* para valorar el efecto de las combinaciones de fármacos sobre células estresadas, en los que se usaron combinaciones de 4 fármacos para cada uno de los elementos estresantes. La relación de los dos fármacos se optimizó tratando relaciones variables: (1:4 y 1:10) y la exposición dependiente del tiempo. Las combinaciones de fármacos ensayadas fueron (a) pramipexol en combinación con rasagilina; (b) pramipexol en combinación con selegilina (ejemplo de referencia); (c) rasagilina en combinación con ropinirol (ejemplo de referencia) y (d) selegilina en combinación con ropinirol (ejemplo de referencia).

1.1. Neuroprotección. El objetivo del presente experimento es caracterizar la capacidad de las combinaciones de fármacos para proteger de la muerte celular *in vitro*.

(a) Se incubaron células PC12 y SK-N-SH con 3 concentraciones diferentes de MPP⁺ (125, 250 y 500 μM) o en medio de crecimiento que carecía de suero durante 48 y 72 horas.

(b) Se ensayaron diversas combinaciones de fármacos a diversas relaciones de fármacos como se estableció anteriormente. Las concentraciones usadas fueron como sigue: ropinirol, 400 µM, 200 µM, 100 µM, 50 µM; rasagilina, 400 µM, 200 µM, 100 µM, 50 µM, 10 µM; pramipexol, 400 µM, 200 µM, 100 µM, 50 µM; selegilina, 100, 50 µM, 10 µM, 1. La protección celular se detectó mediante MTT.

5 (c) El experimento se repite 3 veces para demostrar el carácter reproducible.

Se presentaron en este caso dos modelos *in vitro* para estudiar la neuroprotección: suero en ayunas (Figs. 1A-C) y células tratadas con MPP+ (Figs. 2A-D), ambas estrategias indujeron apoptosis en células PC12. Cuando las células tratadas en paralelo con un inductor de apoptosis y un fármaco de Parkinson solo, ya sea ropinirol (Fig. 1A, 1C, 2A, 2B), rasagilina (Figs. 1A, 2A, 2C), pramipexol (Figs. 1B, 2C) o selegilina (Figs. 1B, 1C, 2B, 2C), el efecto sobre la neuroprotección fue menor. La supervivencia celular se aumentó y el efecto de neuroprotección fue considerable cuando se aplicaron conjuntamente dos fármacos, un fármaco para la familia DRA y el otro de la familia inhibidora de MAO (Fig. 1-C y Figs. 2A-C). Las combinaciones usadas para tratar la apoptosis inducida por medio exento de suero fueron ropinirol 200 µM : rasagilina 50 µM; ropinirol 100 µM : rasagilina 10 µM (Fig. 1A); pramipexol 200 µM : selegilina 50 µM; pramipexol 100 µM : selegilina 10 µM (Fig. 1B); ropinirol, 200 µM : selegilina, 50 µM y ropinirol, 100 µM : selegilina, 10 µM (Fig. 1C). Las combinaciones usadas para tratar apoptosis inducida por MPP+ fueron ropinirol 400 µM : rasagilina 100 µM; ropinirol 200 µM : rasagilina 50 µM; ropinirol 100 µM : rasagilina 10 µM (Fig. 2A); ropinirol 400 µM : selegilina 100 µM; ropinirol 200 µM : selegilina 50 µM (Fig. 2B); pramipexol 400 µM : rasagilina 100 µM; pramipexol 400 µM : selegilina 100 µM (Fig. 2C) y pramipexol 200 µM : rasagilina 200 µM (Fig. 2D). Estos datos muestran la ventaja del tratamiento de combinación.

20 0Ejemplo 2. Caracterización *in vivo* de combinaciones de fármaco en modelos de la enfermedad de Parkinson.

Los fármacos ensayados fueron administrados a los ratones (10 ratones por grupo) a dos dosificaciones diferentes 30 minutos antes de la administración de MPTP (diariamente durante 5 días). Se usan ratones inyectados con solución salina como testigo (ratones desprovistos de sistema inmune). Los ratones fueron tratados según el siguiente plan :

25 Tabla 1. Tratamiento de ratones inducidos por MPTP con fármacos de Parkinson únicos o de combinación

Grupo	Tratamiento
1	Ratón desprovisto de sistema inmune
2	MPTP
3	MPTP + rasagilina, 0,05 mg/kg
4	MPTP + rasagilina, 0,1 mg/kg
5	MPTP + pramipexol, 0,5 mg/kg
6	MPTP + pramipexol, 1 mg/kg
7	MPTP + combinación de 3 y 5
8	MPTP + combinación de 4 y 6

El efecto del tratamiento se valoró mediante ensayos de comportamiento en los días 5 y 11 (Rota rod y campo abierto) y mediante medición de dopamina/ácido dihidroxifenilacético y contenido estriatal de ácido homovanílico en el día 15.

30 2.1. Efecto beneficioso de la combinación sobre la actividad de locomoción

Las Figs. 3A-B muestran la actividad de locomoción ensayada mediante la latencia de Rota rod (Fig. 3A) y la distancia de Rota rod (Fig. 3B) en el día 5 del estudio (administraciones de 5 fármacos).

Se puede observar que la MPTP provoca una disminución de aproximadamente 30% en la actividad de locomoción, que se restablece mediante ambos fármacos solos y mediante la combinación. Las diferencias en la actividad de locomoción son más difíciles de detectar que la diferencia en los niveles de marcador bioquímico como los niveles de dopamina; sin embargo, se observa claramente que se observa la tendencia de diferencias beneficiosas significativas con el tratamiento de combinación también en los ensayos de comportamiento, con relación y en concordancia con los efectos del nivel de dopamina (véase más adelante).

40 Debe apreciarse que en general, los efectos de comportamiento en seres humanos se detectan en el momento en que los niveles de dopamina están disminuidos en casi 80%-90%. Por tanto, es muy difícil cuantificar estos efectos y

el hecho de que se observan diferencias significativas es muy alentador con respecto al efecto beneficioso del tratamiento.

La figura 3C describe la actividad de locomoción, representada mediante el ensayo de campo abierto, en el día 11 de estudio. El día 11 representa un tratamiento más largo en relación a las mediciones del día 5, y puede ser considerado semicrónico. El tratamiento crónico con agonista de dopamina provocó a menudo un aumento significativo en la actividad de locomoción. Esta sobreactividad es la respuesta prevista al agonista de dopamina en modelos crónicamente agotados.

Se pone de manifiesto un comportamiento similar en el día 11 del estudio, en el ensayo de campo abierto. La actividad de locomoción es casi dos veces mayor que la del testigo, nivel no tratado con MPTP.

A continuación de la administración de combinación, la sobreactividad fue completamente anulada sugiriendo: (1) actividad neuroprotectora de la combinación y, como consecuencia, atenuación del deterioro y la sensibilidad normal del sistema dopaminérgico a agonistas de dopamina; (2) restauración/equilibrio potencial de respuesta a una "terapia dopaminérgica en aumento". Disminución de la actividad desequilibrada potencial de agonista de dopamina cuando se administra sola.

Debe apreciarse que en el día 11, el tratamiento de MPTP había sido cesado durante 6 días, lo que puede explicar las diferencias más pequeñas entre los animales tratados con MPTP y normales, un fenómeno esperado en este modelo. Sin embargo, la atenuación del efecto del agonista de dopamina es todavía muy significativa lo que implica que la combinación de los efectos observados en el día 5, a saber, la restauración de la actividad de locomoción hasta valores normales cuando cada fármaco solo no lo consigue, y la observación en el día 11, a saber, la atenuación de posibles efectos secundarios, sugieren la capacidad altamente beneficiosa del tratamiento de combinación, desde el punto de vista tanto de eficacia como de seguridad.

2.2. Efecto beneficioso de la combinación sobre los niveles de dopamina del cerebro. Como se puede observar en la Fig. 4, el tratamiento de MPTP (columna 2) provocó un agotamiento por encima de 70% en los niveles de dopamina con relación a ratones desprovistos de sistema inmune (columna 1). El tratamiento con las dosis bajas tanto de rasagilina como de pramipexol solos (0,05 mg/kg y 0,5 mg/kg, respectivamente) no provocó una restauración significativa de los niveles de dopamina (columnas 3, 4) mientras que la combinación de las dos dosis bajas, condujo a un aumento significativo en los niveles de dopamina (columna 5). Análogamente, las dosis elevadas de cada componente solo (0,1 mg/kg de rasagilina y 1 mg/kg de pramipexol), (columnas 6, 7) provocaron un aumento significativo pero pequeño, mientras que la combinación condujo a una restauración del nivel de dopamina hasta un 80% del nivel normal (columna 8).

Es importante apreciar que al doblar la dosis de cada fármaco solo (columna 3 frente a 5 y 4 frente a 6) se provocó un aumento muy pequeño en el efecto, sin embargo, la adición de otro fármaco provocó una diferencia considerable, implicando que el aumento se originó a partir los dos mecanismos diferentes de los fármacos.

Debe apreciarse adicionalmente que con el fin de restaurar los niveles de dopamina en los ratones estimulados con MPTP en el presente modelo experimental, administrando una dosis de rasagilina sola, se requiere una dosis de al menos 0,5 mg/kg, mientras que el pramipexol solo debe ser administrado a una dosis de más de 1 mg/kg (no mostrada). Por tanto, la combinación de los dos compuestos hace posible una reducción muy significativa de sus dosis. Esto es extremadamente importante ya que reduce los efectos secundarios no deseados y permite el uso eficaz de los fármacos durante un periodo más prolongado.

Ejemplo 3. Diseño de combinaciones de dosis fijas

La formulación de combinación de dosis fija (FDC) está diseñada para proporcionar un perfil de liberación óptimo que maximiza el efecto de combinación. Específicamente, para la combinación de rasagilina-pramipexol como un ejemplo, las características farmacocinéticas y semividas de los dos componentes son muy diferentes. Mientras la rasagilina es proporcionada una vez al día, el pramipexol es administrado hasta 4 veces por día debido a sus propiedades farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD). Por tanto, con el fin de maximizar el efecto de combinación, la formulación está diseñada con dos perfiles de liberación que provocan que los componentes se distribuyan y absorban en una proporción óptima para su efecto de combinación. Una posibilidad es que la rasagilina se formule para una liberación inmediata y el pramipexol con liberación sostenida. La otra opción es de dos perfiles de liberación sostenida optimizados para cada uno de los componentes.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para ser usada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una combinación de dosis fija de pramipexol y rasagilina en que la combinación de dosis fija contiene de 0,01 a 6 mg de pramipexol y de 0,05 a 1,0 mg de rasagilina.
- 5 2. La composición farmacéutica para ser usada según la reivindicación 1, en que dicha composición comprende una combinación de pramipexol de liberación controlada y rasagilina de liberación controlada, en que la combinación de dosis fija contiene de 0,06 mg a menos de 1,5 mg de pramipexol y de 0,06 mg a menos de 1,0 mg de rasagilina.
- 10 3. La composición farmacéutica para ser usada según la reivindicación 2, en que la combinación de dosis fija contiene de aproximadamente 0,1 mg a menos de 1,5 mg de pramipexol y de aproximadamente 0,1 mg a menos de 1,0 mg de rasagilina.
4. La composición farmacéutica para ser usada según la reivindicación 2, en que la combinación de dosis fija contiene una dosis de pramipexol seleccionada entre 0,06, 0,08, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3 y 1,4 mg y una dosis de rasagilina seleccionada entre 0,06, 0,08, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 y 0,9 mg.
- 15 5. La composición farmacéutica para ser usada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la forma de un comprimido, una cápsula, una bolsita, una película de disgregación por vía oral, láminas o sistemas inyectables de larga duración.

Fig. 1A

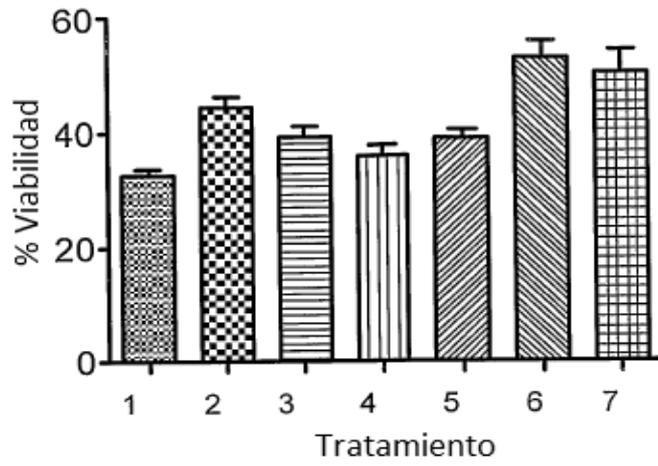


Fig. 1B

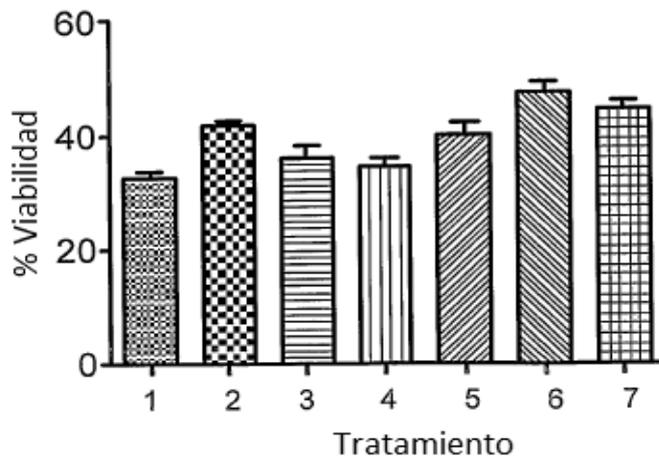


Fig. 1C

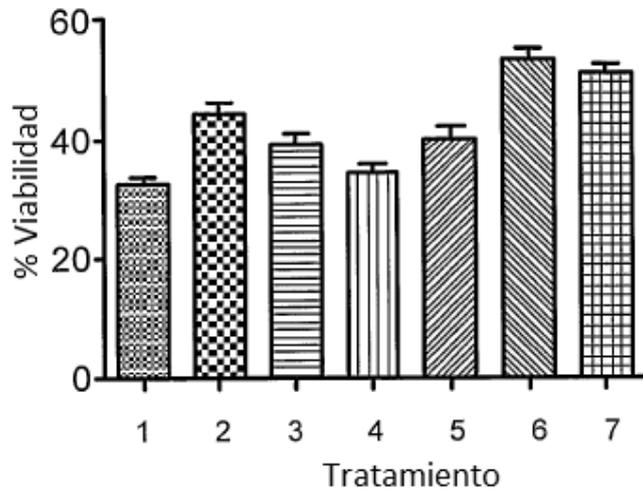
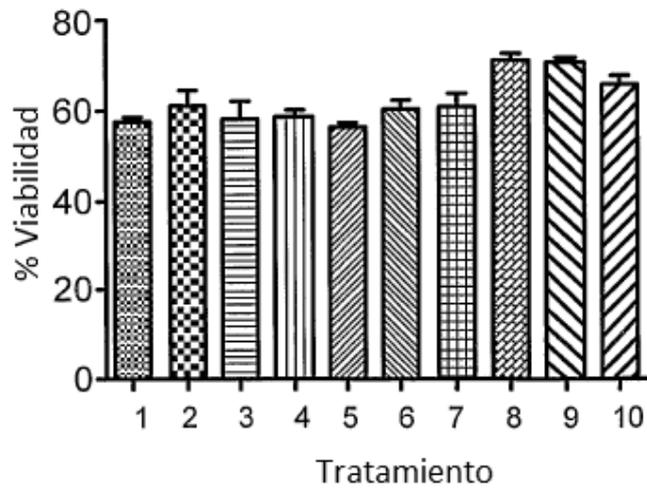


Fig. 2A



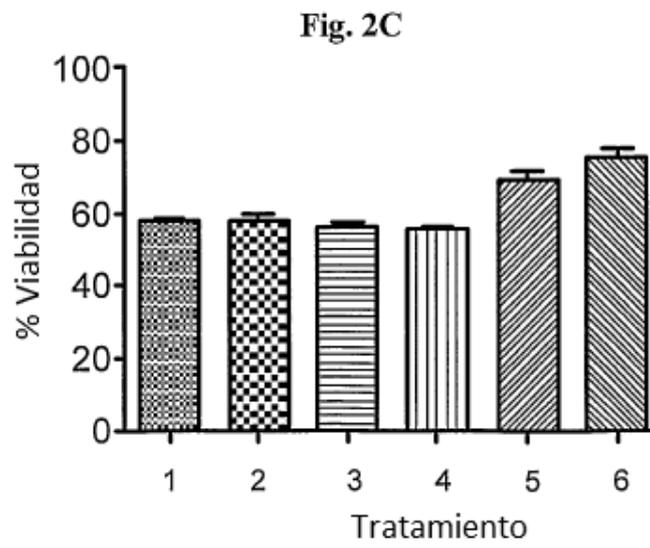
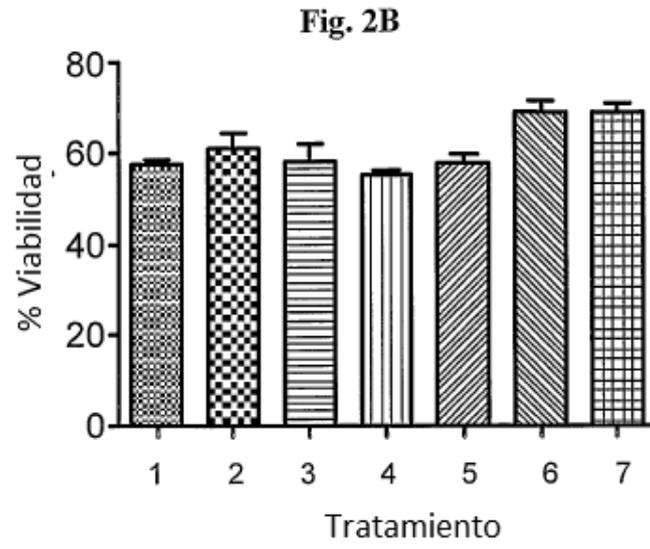


Fig. 2D

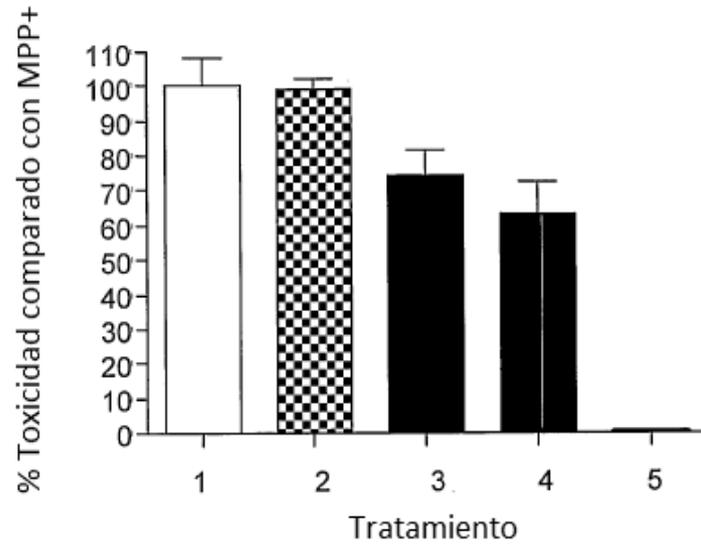


Fig. 3A

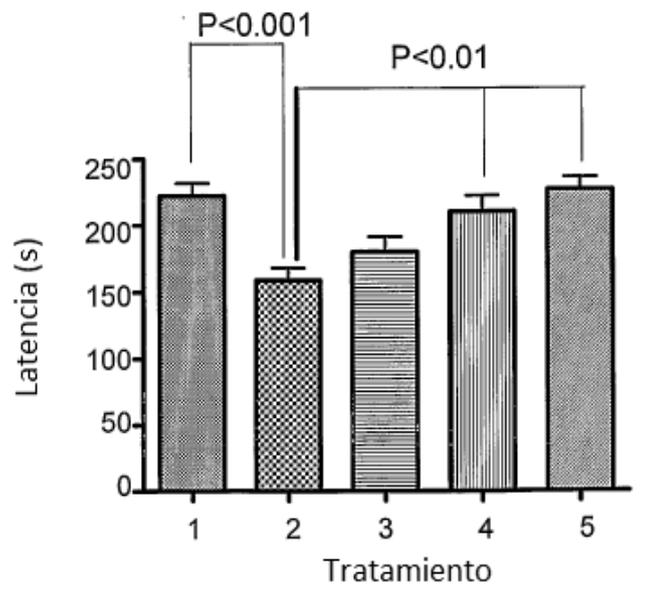
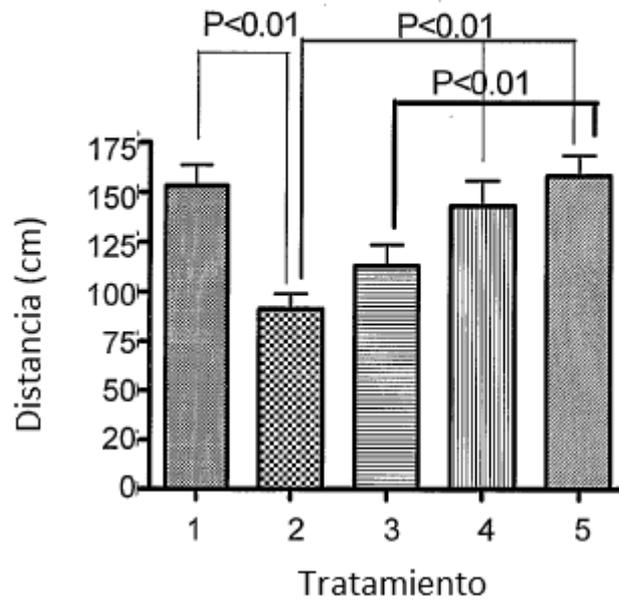


Fig. 3B



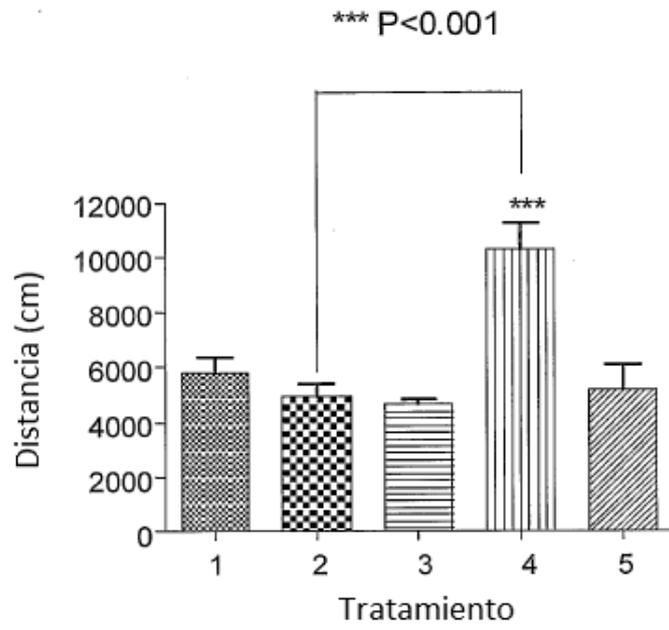


Fig. 4

