



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0914902-3 B1**



**(22) Data do Depósito: 07/06/2009**

**(45) Data de Concessão: 22/02/2022**

---

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA USO NO TRATAMENTO DE MAL DE PARKINSON

**(51) Int.Cl.:** A61K 45/06; A61P 25/16; A61K 31/135; A61K 31/137; A61K 31/4045; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 06/06/2008 US 61/059,326.

**(73) Titular(es):** PHARMA TWO B LTD..

**(72) Inventor(es):** ITSCHAK LAMENSDORF; YORAM SELA.

**(86) Pedido PCT:** PCT IL2009000567 de 07/06/2009

**(87) Publicação PCT:** WO 2009/147681 de 10/12/2009

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 06/12/2010

**(57) Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA USO NO TRATAMENTO DE MAL DE PARKINSON. Composições farmacêuticas são fornecidas para tratamento de mal de Parkinson compreendendo carreador farmacêuticamente aceitável e combinação de dose fixa de dois agentes ativos selecionados a partir de compostos com efeitos neuroprotetores ou sintomáticos, ou ambos, em pacientes com mal de Parkinson, em que a razão molar dos dois componentes está na faixa de 1:1 a 1:100. As composições são formuladas para liberação imediata, liberação controlada, ou liberação tanto controlada quanto imediata.

## **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA USO NO TRATAMENTO DE MAL DE PARKINSON**

### **CAMPO TÉCNICO**

5 A presente invenção relaciona-se ao campo de doenças neurodegenerativas e, especificamente, relaciona-se às composições e aos métodos de tratamento do mal de Parkinson.

### **FUNDAMENTOS DA TÉCNICA**

10 O mal de Parkinson é um distúrbio degenerativo caracterizado por perda crônica e progressiva de neurônios dopaminérgicos em substância negra pars compacta, levando a distúrbios de movimento que incluem a discinesia, tremor de repouso, rigidez e disbasia.

15 O tratamento médico do mal de Parkinson é direcionado à interrupção, diminuição, redução do grau ou minimização do processo neurodegenerativo em neurônios nigrostriatais (terapia neuroprotetora) e a eliminação da instabilidade bioquímica (terapia sintomática). As principais instruções na terapia sintomática do mal de Parkinson são aumentar a síntese de dopamina ou estimular a atividade dos receptores de dopamina e a liberação de dopamina do espaço pré-sináptico, e inibir a reabsorção de dopamina por receptores pré-sinápticos e catabolismo de dopamina.

20 O padrão ouro no tratamento farmacológico do mal de Parkinson é fornecido por substâncias que contêm DPA como levodopa. Levodopa é comumente administrada em conjunto com carbidopa, que aumenta a meia-vida do levodopa. No entanto, a eficácia desses agentes diminui com o passar do tempo devido à contínua degeneração dos neurônios na substância negra.

### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

25 A presente invenção fornece fórmulas compreendendo drogas conhecidas utilizadas e propostas para o tratamento de mal de Parkinson, formuladas de forma que tais drogas serão mais efetivas no tratamento das condições do pacientes.

30 Sob um aspeto, a presente invenção se refere às condições farmacêuticas para o tratamento do mal de Parkinson compreendendo uma combinação fixa de dois agentes ativos diferentes selecionados de compostos que produzem efeitos sintomáticos ou neuroprotetores, ou ambos, em pacientes com Parkinson, em que a razão molecular dos dois compostos está na faixa de 1:1 a 1:100.

35 Sob outro aspecto, a presente invenção fornece método para tratamento do mal de Parkinson que compreende administrar a um paciente necessitado uma

composição farmacêutica que compreende combinações das drogas da invenção.

### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

As **Figs. 1 A-C** apresentam o efeito neuroprotetor de drogas de Parkinson e combinações das drogas na apoptose induzida por meio livre de soro em células PC12, conforme medido pela % de células viáveis. Na **Fig. 1A**: (1) Jejum; (2) ropinirol, 200 $\mu$ M; (3) ropinirol, 100 $\mu$ M; (4) rasagilina, 50 $\mu$ M; (5) rasagilina, 100 $\mu$ M; (6) combinação de ropinirol, 200 $\mu$ M:rasagilina, 50 $\mu$ M; (7) combinação de ropinirol, 100 $\mu$ M:rasagilina, 10 $\mu$ M; Na **Fig. 1B**: (1) Jejum; (2) pramipexol, 200 $\mu$ M; (3) pramipexol, 100 $\mu$ M; (4) selegilina, 50 $\mu$ M; (5) selegilina, 10 $\mu$ M; (6) combinação de pramipexol, 200 $\mu$ M:selegilina, 50 $\mu$ M; (7) combinação de pramipexol, 100 $\mu$ M:selegilina, 10 $\mu$ M; Na **Fig. 1C**: (1) jejum; (2) ropinirol, 200 $\mu$ M; (3) ropinirol, 100 $\mu$ M; (4) selegilina, 50 $\mu$ M; (5) selegilina, 10 $\mu$ M; (6) combinação de ropinirol, 200 $\mu$ M:selegilina, 50 $\mu$ M; (7) combinação de ropinirol, 100 $\mu$ M:selegilina, 10 $\mu$ M.

As **Figs. 2 A-D** apresentam o efeito neuroprotetor de drogas de Parkinson e de combinações na apoptose induzida por MPP+ em células PC12, conforme medido pela % de células viáveis. Nas **Figs. 2A-C** o efeito neuroprotetor é medido pela % de da viabilidade de controle, enquanto na **Fig. 2D**, é medido como % da toxicidade. Na **Fig. 2A**: (1) MPP+, 250 $\mu$ M; (2) ropinirol, 400 $\mu$ M; (3) ropinirol, 200 $\mu$ M; (4) ropinirol, 100 $\mu$ M; (5) rasagilina, 100 $\mu$ M; (6) rasagilina, 50 $\mu$ M; (7) rasagilina, 10 $\mu$ M; (8) combinação de ropinirol, 400 $\mu$ M:rasagilina, 100 $\mu$ M; (9) combinação de ropinirol, 200 $\mu$ M:rasagilina, 50 $\mu$ M; (10) combinação de ropinirol, 100 $\mu$ M:rasagilina, 10 $\mu$ M; Na **Fig. 2B**: (1) MPP+, 250 $\mu$ M; (2) ropinirol, 400 $\mu$ M; (3) ropinirol, 200 $\mu$ M; (4) selegilina, 100 $\mu$ M; (5) selegilina, 50 $\mu$ M; (6) combinação de ropinirol, 400 $\mu$ M:selegilina, 100 $\mu$ M; (7) combinação de ropinirol, 200 $\mu$ M:selegilina, 50 $\mu$ M; Na **Fig. 2C**: (1) MPP+, 250 $\mu$ M; (2) pramipexol, 400 $\mu$ M; (3) rasagilina, 100 $\mu$ M; (4) selegilina, 100 $\mu$ M; (5) combinação de pramipexol, 400 $\mu$ M:rasagilina, 100 $\mu$ M; (6) combinação de pramipexol, 400 $\mu$ M:selegilina, 100 $\mu$ M. Na **Fig. 2D**: (1) MPP+, 500 $\mu$ M; (2) pramipexol, 400 $\mu$ M; (3) rasagilina, 400 $\mu$ M; (4) combinação de pramipexol, 200 $\mu$ M: rasagilina, 200 $\mu$ M; (5) Controle.

As **Figs. 3A-C** apresentam o efeito benéfico da combinação das drogas na atividade de locomoção em camundongos tratados com MPTP, medido pela latência do Rota-rod (**3A**) ou distância do Rota-rod (**3B-C**) no 5º dia (3A-B) e no 11º dia (3C) do estudo. (1) controle; (2) MPTP; (3) Rasagilina 0.1mg/Kg; (4) Pramipexol, 1mg/Kg; (5) combinação de (3) e (4).

A **Fig. 4** apresenta o efeito benéfico da combinação dos níveis de dopamina em camundongos tratados com MPTP (1) Camundongos *naive*; (2)

MPTP; (3) Rasagilina 0.05mg/Kg; (4) Pramipexol 0.5mg/Kg; (5) Combinação de (3) e (4); (6) Rasagilina 0.1mg/Kg; (7) Pramipexol 1mg/Kg; (8) Combinação de (6) e (7). DA, dopamina.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

5 Sob um aspecto, a presente invenção se refere ao tratamento combinado de pacientes com mal de Parkinson com dois agentes ativos diferentes.

Um tratamento combinado com dois agentes que agem através de dois mecanismos de ação diferentes, por exemplo, um que produz efeito neuroprotetor e outro induzindo efeitos sintomáticos através da síntese de dopamina no cérebro, possui tem muita possibilidade de possuir valor terapêutico benéfico sinérgico. Ademais, agentes com atividade antiapoptose ou atividade de stress antioxidante pode ser benéfico quando combinado com inibidores de anticolinesterase ou antagonistas de NMDA.

15 A razão por trás desse aspecto da presente invenção é que a proporção dos dois componentes da combinação deve ser precisamente ajustada e que os dois componentes são preferencialmente formulados em forma de única dosagem designada para desempenho e eficácia farmacocinético otimizado e para adaptação do paciente. O termo "Combinação de Dosagem Fixa" é utilizado neste para descrever uma fórmula de dosagem única que compreende duas drogas diferentes em proporções precisas, ou seja, em certas doses fixas. Em um tratamento baseado em drogas múltiplas, a proporção exata dos componentes, a periodicidade, a dosagem e os aspectos farmacocinéticos possuem um papel de extrema importância. Para determinar a Combinação de Dosagem Fixa, não somente a eficácia e a potência combinada/sinérgica são importantes, mas também a farmacocinética relativa de cada componente e a fórmula otimizada.

25 O efeito terapêutico superior das combinações da presente invenção comparado com monoterapias e a combinação de terapias para mal de Parkinson vigentes é devido a proporções e fórmulas exclusivas que fornecem propriedades farmacocinéticas otimizadas e melhora a absorção, a meia vida e a distribuição de um ou de ambos os agentes.

30 Assim, de acordo com esse aspecto, a invenção fornece composição farmacêutica para o tratamento de mal de Parkinson que compreende portador farmacologicamente aceitável e dois agentes ativos selecionados de compostos que produzem efeito neuroprotetor ou sintomático, ou ambos, em pacientes com mal de Parkinson, em que a razão molar dos dois compostos está na faixa de 1:1 a 1:100.

O composto que produz efeito neuroprotetor ou sintomático, ou ambos podemos ser selecionados de dois grupos diferentes dos seguintes agentes: (i) agonista receptor de dopamina (DRA); (ii) inibidor de monoamina oxidase (MAO); (iii) somente levodopa, ou combinação com inibidor de decarboxilase e/ou inibidor de catecol-O-metiltransferase (COMT); (iv) agonista ou antagonista de receptor de glutamato; (v) agente de captura do spin; (vi) agente antioxidante; ou (vii) agente anti-inflamatório.

O composto que produz efeito neuroprotetor ou sintomático, ou ambos, pode ser selecionado de dois grupos diferentes dos seguintes agentes: (i) agonista receptor de dopamina (DRA); (ii) inibidor de monoamina oxidase (MAO); (iii) somente levodopa, ou combinação com inibidor de decarboxilase e/ou inibidor de catecol-O-metiltransferase (COMT); (iv) agonista ou antagonista de receptor de glutamato; (v) agente de captura do spin; (vi) agente antioxidante; ou (vii) agente anti-inflamatório.

Em uma modalidade, um dos agentes ativos é um agonista de receptor de dopamina (DPA) capaz de estimular receptores de dopamina em nervos do cérebro que geralmente seriam estimulados por dopamina. O agonista pode ter ação seletiva em subtipos de receptores de dopamina. Exemplos de agonistas de receptores de dopamina que podem ser utilizados segundo essa invenção incluem, mas não são limitados a, pramipexol, ropinirol, piribedil, lisuride, cabergolina, apomorfina, rotigotina, bromocriptina e pergolida.

Em modalidades preferenciais, o agonista é pramipexol, ropinirol e amorfina, mais preferencialmente pramipexol e ropinirol. Pramipexol e apomorfina produzem efeitos sintomáticos e neuroprotetores, e ropinirol produz efeito sintomático.

Em outra modalidade, um dos dois agentes ativos é um inibidor de MAO, preferencialmente inibidor de MAO-B do tipo propargilamina como rasagilina e selegilina, ambas as drogas aprovadas para o tratamento do mal de Parkinson.

A principal razão para a inibição de MAO no mal de Parkinson é o aumento da atividade estriatal da dopamina, que resulta em benefícios sintomáticos motores. Inibidores de MAO também podem aumentar o nível de dopamina através da inibição da monoamina oxidase B, enzima responsável por sua hidrólise. Adicionalmente, devido às suas atividades antioxidantes e antiapoptóticas, inibidores de MAO-B também demonstram atividade neuroprotetora.

Ainda em outra modalidade, um dos agentes ativos é levopoda (L-DOPA),

um precursor da dopamina, que é capaz de atravessar a barreira sangue-cérebro, ao contrário da dopamina. No sistema nervoso central, o levodopa é metabolizado em dopamina pela decarboxilase do ácido aromático L-amino (neste, “decarboxilase”) e aumenta os níveis de dopamina no cérebro, sendo portanto indicados no tratamento do mal de Parkinson. No entanto, o levodopa é também convertido em dopamina nos tecidos periféricos, isso é, fora do cérebro. De modo a prevenir a formação periférica de dopamina, em uma modalidade, um inibidor de decarboxilase periférica como carbidopa ou benserzida é coadministrado juntamente com levodopa. Em outra modalidade, um inibidor de catecol-O-metiltransferase (COMT) como tolcapona ou entacapona é coadministrado juntamente com levodopa e carbidopa para prevenir a síntese de dopamina no tecido periférico. Uma vez que tanto o carbidopa quanto os inibidores de COMT não produzem efeitos benéficos quando administrados sozinhos em pacientes com mal de Parkinson, não são considerados agentes ativos de acordo com a presente invenção.

Ainda em outra modalidade, um dos dois agentes ativos é um agonista ou antagonista de receptores de glutamato, como, mas não limitado a, amantadina, minociclina e remacemida.

A via glutaminérgica subtalamopalidal é hiperativa após a depleção de dopamina que leva à transmissão excessiva do núcleo subtalâmico e de vias glutaminérgicas subtalamopalidais que resultam em acinesia e rigidez. A inibição dessas vias por antagonistas de receptores de glutamato restabelecem o balanço da transmissão de acetilcolina e dopamina e revertem os sintomas motores. É suposto que a patogênese do mal de Parkinson pode ser mediada por dano neural induzido por glutamato e que antagonistas de glutamato podem ser neuroprotetores no mal de Parkinson.

O funcionamento anormal do neurotransmissor sináptico excitatório de aminoácidos (principalmente glutamato e aspartato) e outros neurotransmissores excitatórios e inibidores possuem um papel no desenvolvimento e progresso de uma série de distúrbios cerebrais neurodegenerativos, incluindo epilepsia, mal de Parkinson e doença de Alzheimer. Esses incluem agonistas e antagonistas de receptores de glutamato dos subtipos N-metil D-aspartato (NMDA) e não NMDA e agonistas e antagonistas de receptores de glutamato metabotrópico, que agem pré ou pós-juncionalmente na sinapse excitatória central. Antagonistas do Grupo I e agonistas de receptores de mGlu dos Grupos II e III apresentam propriedades neuroprotetoras e atenuantes de sintomas.

Visto que receptores de NMDA são um dos fatores mais danosos da excitotoxicidade, antagonistas dos receptores têm apresentado grande potencial no tratamento de condições que envolvem a excitotoxicidade, incluindo danos cerebrais traumáticos, acidentes vasculares cerebrais, e doenças neurodegenerativas como doença de Alzheimer, mal de Parkinson e doença de Huntington.

Em uma modalidade, um dos agentes ativos é um antagonista de receptores de NMDA. A amantadina é um antagonista de receptores de NMDA e uma droga anticolinérgica e que tem efeitos sintomáticos e neuroprotetores. A minociclina, membro do amplo espectro de antibióticos tetraciclina, apresenta propriedades neuroprotetoras. Tanto a minociclina, membro do amplo espectro de antibióticos tetraciclina, quanto à remacemida apresentam propriedades neuroprotetoras.

Ainda em outra modalidade, um dos dois agentes ativos é um agente de captura do spin como, mas não limitado a, 4-hidróxi-[2,2,6,6-tetrametilpiperidino-1-oxila (tempol),  $\alpha$ -(4-piridil-1-óxido)-N-terc-butil nitrona (POBN), ou  $\alpha$ -fenil-terc-butil nitrona (PBN), conhecidas como agentes neuroprotetores.

Ainda em outra modalidade, um dos dois agentes ativos é um antioxidante que produz efeito neuroprotetor como, mas não limitado a, melatonina, vitamina C, vitamina D,  $\beta$ -caroteno; estrógenos como 17 $\beta$ -estradiol; compostos fenólicos como vitamina E, 2,4,6-trimetilfenol, *N*-acetilserotonina, e 5-hidróxi-indol; e canabinoides. Na família das moléculas esteróides, somente os estrógenos possuem a capacidade de prevenir morte celular neuronal causada por sobrecarga oxidativa elevada.

Ainda em outra modalidade, um dos dois agentes ativos é um agente anti-inflamatório que pode ser uma droga anti-inflamatória não esteróide como, mas não limitado a, ibuprofeno, indometacina, nimesulida, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, flurbiprofeno, sulindaco; rofecoxib celecoxib, nabumetona, naproxeno, aspirina, cetoprofeno, diclofenaco, piroxicam, diflunisal, fenoprofeno, sulindac, ou meclofeno; e a proteína ficocianina (Pc); e um esteroide anti-inflamatório como, mas não limitado a, metilprednisolona.

Em modalidade preferencial, a composição farmacêutica da invenção compreende

(i) pramipexol combinado com rasagilina, selegilina, ropinirol, piribedil, bromocriptina, pergolida, lisuride, cabergolina, apomorfina, rotigotina, levodopa, levodopa com carbidopa, levodopa com carbidopa e entacapona, levodopa com

carbidopa e tolcapone, amantadina, ou minociclina;

(ii) ropinirol combinado com rasagilina, selegilina, piribedil, bromocriptina, pergolida, lisuride, cabergolina, apomorfina, rotigotina, levodopa, levodopa com carbidopa, levodopa com carbidopa e entacapona, levodopa com carbidopa e tolcapone, amantadina, ou minociclina;

(iii) piribedil combinado com rasagilina, selegilina, bromocriptina, pergolida, lisuride, cabergolina, apomorfina, rotigotina, levodopa, levodopa com carbidopa, levodopa com carbidopa e entacapona, levodopa com carbidopa e tolcapone, amantadina, ou minociclina;

(iv) bromocriptina combinada com rasagilina, selegilina, pergolida, lisuride, cabergolina, apomorfina, rotigotina, levodopa, levodopa com carbidopa, levodopa com carbidopa e entacapona, levodopa com carbidopa e tolcapone, amantadina, ou minociclina;

(v) pergolida combinada com rasagilina, selegilina, lisuride, cabergolina, apomorfina, rotigotina, levodopa, levodopa com carbidopa, levodopa com carbidopa e entacapona, levodopa com carbidopa e tolcapone, amantadina, ou minociclina;

(vi) lisuride combinado com rasagilina, selegilina, cabergolina, apomorfina, rotigotina, levodopa, levodopa com carbidopa, levodopa com carbidopa e entacapona, levodopa com carbidopa e tolcapone, amantadina, ou minociclina;

(vii) cabergolina combinada com rasagilina, selegilina, apomorfina, rotigotina, levodopa, levodopa com carbidopa, levodopa com carbidopa e entacapona, levodopa com carbidopa e tolcapone, amantadina, ou minociclina;

(viii) apomorfina combinada com rasagilina, selegilina, rotigotina, levodopa, levodopa com carbidopa, levodopa com carbidopa e entacapona, levodopa com carbidopa e tolcapone, amantadina, ou minociclina;

(ix) rotigotina combinada com rasagilina, selegilina, levodopa, levodopa com carbidopa, levodopa com carbidopa e entacapona, levodopa com carbidopa e tolcapone, amantadina, ou minociclina;

(x) selegilina combinada com levodopa, levodopa com carbidopa, levodopa com carbidopa e entacapona, levodopa com carbidopa e tolcapone, amantadina, ou minociclina;

(xi) rasagilina combinada com levodopa, levodopa com carbidopa, levodopa com carbidopa e entacapona, levodopa com carbidopa e tolcapone, amantadina, ou minociclina;

(xii) amantadina combinada com levodopa, levodopa com carbidopa,

levodopa com carbidopa e entacapona, levodopa com carbidopa e tolcapone, ou minociclina; e

(xiii) minociclina combinada com levodopa, levodopa com carbidopa, levodopa com carbidopa e entacapona, levodopa com carbidopa e tolcapone.

5 Foi descoberto segundo a presente invenção que as combinações de pramipexol com rasagilina ou selegilina, ou ropinirol com rasagilina ou selegilina, são mais eficientes na melhoria e manutenção da viabilidade de células neuronais privadas de MPP+ e soro *in vitro* do que quando os mesmos compostos são utilizados separadamente (veja o Exemplo 1). Também foi descoberto segundo a  
10 presente invenção que a combinação de pramipexol com rasagilina é muito mais eficiente na restauração da atividade locomotora e do nível de dopamina em neurônios de dopamina na substância negra em camundongos tratados com MPTP do quando dois compostos são administrados sozinhos (veja Exemplo 2). Isso é verdadeiro tanto para camundongos tratados por 5 dias como para  
15 camundongos tratados por 11 dias. De acordo com essas descobertas, a terapia de combinação confere atividade neuroprotetora e, como resultado, atenuação do dano e sensibilidade normal do sistema dopaminérgico para agonistas de dopamina. A terapia de combinação também parece restabelecer ou balancear a resposta potencialmente desequilibrada do animal à “terapia aumentadora  
20 dopaminérgica” conferida por agonista de dopamina quando administrado sozinho.

Assim, em modalidades preferenciais, a composição farmacêutica compreende combinação de agonista de receptores de dopamina combinados com inibidores de MAO. Por exemplo, a composição farmacêutica compreende  
25 um agonista de receptores de dopamina selecionados a partir de pramipexol, ropinirol piribedil, lisuride, cabergolina, apomorfina, rotigotina, bromocriptina ou pergolida combinados com um inibidor de propargilamina do tipo MAO-B como rasagilina ou selegilina. Especificamente, a composição farmacêutica compreende (i) pramipexol combinado com rasagilina; (ii) pramipexol combinado com  
30 selegilina; (iii) ropinirol combinado com rasagilina; ou (iv) ropinirol combinado com selegilina.

A razão molar do pramipexol para rasagilina é selecionada de 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 ou 100:1; a razão molar do pramipexol à selegilina é selecionada de 1:1 2:1, 3:1, 4:1,  
35 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 ou 100:1; a razão molar do ropinirol à selegilina é selecionada de 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 ou 100:1; tal razão molar do ropinirol à rasagilina é selecionada de 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 ou 100:1.

5 Em uma modalidade mais preferencial, a razão molar entre o pramipexol e a rasagilina está entre cerca de 1:1 e cerca de 10:1. A combinação de dose fixa contendo tal razão molar pode ser de 0,01 mg a cerca de 45 mg, preferencialmente de cerca de 0,1 mg a cerca de 6 mg, de pramipexol, e de 0,01 mg a cerca de 10 mg, preferencialmente de cerca de 0,05 mg a cerca de 1mg, de rasagilina. Visto que os pesos moleculares dos dois compostos são muito  
10 próximos, a razão molar e a razão peso:peso são similares e os dois tipos de razão são relacionados à intercambialidade da presente aplicação.

A composição farmacêutica da invenção contém uma combinação de dose fixa dos dois agentes ativos nos quais cada um dos agentes ativos é formulado para liberação imediata, liberação controlada, ou liberação tanto controlada  
15 quanto imediata.

Nas modalidades preferenciais, a composição farmacêutica compreende uma combinação de dose fixa selecionada a partir de: (i) pramipexol de liberação controlada e rasagilina ou selegilina de liberação controlada; (ii) pramipexol de liberação controlada e rasagilina ou selegilina de liberação imediata; (iii)  
20 pramipexol de liberação controlada e imediata e rasagilina ou selegilina de liberação controlada e imediata, em que até 50% do pramipexol e da rasagilina ou selegilina está em forma de liberação controlada; (iv) ropinirol de liberação controlada e rasagilina ou selegilina de liberação controlada; (v) ropinirol de liberação controlada e rasagilina ou selegilina de liberação imediata; e (vi)  
25 apomorfina de liberação controlada e combinação de levodopa e carbidopa de liberação controlada.

No caso de formulas de liberação controlada, a dose de pramipexol pode ser entre 0,01mg até cerca de 45mg e a dose de rasagilina pode ser entre cerca de 0,01mg até cerca de 10mg, isso é, a dose de pramipexol pode ser de 0,01,  
30 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 ou 45 mg, enquanto a dose de rasagilina pode 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 ou 10mg, com a razão molar como definida acima.  
35 Especificamente, as doses de pramipexol e rasagilina na combinação de dose fixa podem ser, mas não é limitado a, 6mg de pramipexol e 0,6mg de rasagilina;

4,5mg de pramipexol e 1,2mg de rasagilina; 3mg de pramipexol e 0,3mg de rasagilina; 3mg de pramipexol e 1,2mg de rasagilina; 2mg de pramipexol e 0,2mg de rasagilina; ou 1,5mg de pramipexol e 1,2mg de rasagilina.

5 A composição farmacêutica da invenção pode estar em qualquer forma adequada, por exemplo, comprimidos, como comprimidos de matriz, nos quais a liberação de ativos solúveis é controlada pela difusão do ativo através de gel formado após o inchaço de polímero hidrofílico que entrou em contato com líquido dissolvente (*in vitro*) ou fluido gastrointestinal (*in vivo*). Muitos polímeros foram descritos como capazes de formar tal gel, como derivados de celulose, particularmente os éteres de celulose como celulose de hidroxipropil, e entre os 10 níveis comerciais diferentes desses éteres estão aqueles demonstrando viscosidades razoavelmente altas. São também contemplados os comprimidos de bicamadas; esses comprimidos são feitos de duas ou mais camadas distintas de granulações comprimidas juntamente em camadas individuais, uma sobre a outra, 15 com cada camada contendo um ativo diferente. Comprimidos de bicamadas têm a aparência de sanduíche pelas bordas de cada camada ou zona serem expostas.

A composição farmacêutica pode também compreender ingredientes ativos microencapsulados, em que pequenas gotas do ativo são revestidas por cobertura ou membrana de modo a formar partículas que variam de pouco 20 micrômetros a poucos milímetros.

Em algumas modalidades, a invenção fornece composições farmacêuticas para administração oral, que são sólidas e podem ter formato de granulações, grânulos, grãos, gotas ou comprimidos, que são misturados e preenchidos em cápsulas ou sachês, ou são compactados em comprimidos por métodos 25 convencionais. Em algumas modalidades preferenciais, é fornecido comprimido na qual dois agentes estão presentes em pelo menos duas camadas separadas, isso é, comprimidos de bicamadas ou multicamadas, em que as camadas que compreendem o primeiro e o segundo agentes podem ser separadas por camada intermediária, inativa, como uma camada que compreende um ou mais 30 desagregante.

Outra formula contemplada são sistemas de depósito, baseados em polímeros biodegradáveis. Conforme o polímero se degrada, o ingrediente ativo vai sendo lentamente liberado. A classe de polímeros biodegradáveis mais comum é o poliéster hidroliticamente instável preparado a partir de ácido láctico, 35 ácido glicólico, ou combinações dessas duas moléculas. Polímeros preparados a partir desses monômeros individuais incluem poli (D,L-láctide) (PLA), poli

(glicólido) (PGA), e o copolímero poli (D,L-láctide-co-glicólido) (PLG).

Formas de dosagem úteis nas composições farmacêuticas incluem sistemas oralmente desintegráveis, incluindo, mas não limitado a, sistemas sólidos, semi-sólidos e líquidos, incluindo comprimidos que se desintegram ou dissolvem, cápsulas sólidas ou maleáveis, géis, formas de dosagem de rápida dispersão, formas de dosagem de dispersão controlada, pílulas, películas, lâminas, óvulos, grânulos, adesivos bucais/mucosos, pós, lâminas secadas por congelamento (liofilizadas), comprimidos mastigáveis que se desintegram com saliva na cavidade bucal/da boca e combinações destes. Películas úteis incluem, mas não são limitadas a, películas independentes de única camada e películas secas independentes de múltiplas camadas.

Outra forma de dosagem útil é o sistema injetável de longa duração. Como gel lipossomal consistindo de, por exemplo, poloxâmero 407 e uma solução lipossomal contendo os ativos.

Os dois agentes ativos da composição podem ser formulados em forma de dosagem em pílulas (cápsulas) com padrões de liberação diferentes: um agente para liberação imediata e outro para liberação controlada, ou cada um dos agentes ambos para liberação imediata e controlada, caso no qual 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 ou 90% da dose são para a liberação controlada e o restante para liberação imediata.

A composição farmacêutica da invenção compreende um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Por exemplo, um comprimido pode compreender pelo menos um preenchimento, como lactose, etilcelulose, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada; pelo menos um desagregante, como polivinilpirrolisina transversal; pelo menos um aglutinante como polivinilpiridona, hidroxipropilmetil celulose; pelo menos um tensoativo, como laurilsulfato de sódio; pelo menos um antiaderente, como dióxido de silício coloidal; e pelo menos um lubrificante, como estearato de magnésio.

A presente invenção também fornece um método para tratamento do mal de Parkinson que compreende administrar a um paciente necessitado uma composição farmacêutica que compreende combinações das drogas da invenção como descrito neste.

A invenção também se refere ao uso de dois agentes ativos selecionados de compostos com efeitos neuroprotetores ou sintomáticos, ou ambos, em pacientes com mal de Parkinson, para a preparação de composição farmacêutica para o tratamento do mal de Parkinson.

Os seguintes modelos de mal de Parkinson são conhecidos na técnica e podem ser utilizados de acordo com a presente invenção. O dano de radicais livres é altamente implicado como o mediador de morte neuronal dopaminérgica no mal de Parkinson. O stress oxidativo associado ao envelhecimento, disfunção  
5 mitocondrial, agregação de proteínas, oxidação de dopamina e sobrecarga de ferro são acreditados contribuir à patogênese do mal de Parkinson.

Uma parte significativa das informações bioquímicas obtidas dos estudos em autópsias em cérebros humanos e de modelos animais aponta para um processo contínuo de stress oxidativo na substância negra, que poderia iniciar a  
10 neurodegeneração dopaminérgica. Não é conhecido se o stress oxidativo é um evento primário ou secundário. Todavia, o stress oxidativo, quando induzido pelas neurotoxinas 6-hidroxidopamina (6-OHDA) e MPTP (N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina), tem sido utilizado em modelos animais para investigar o processo de neurodegeneração com a intenção de desenvolver drogas  
15 neuroprotetoras antioxidantes.

A neurotoxina MPTP é convertida no cérebro em uma molécula MPP+ (1-metil-4-fenilpiridínio) carregada positivamente pela enzima MAO-B, causando o mal de Parkinson em primatas através da eliminação de certos neurônios produtores de dopamina na substância negra. Age através da interferência com  
20 fosforilação oxidativa em mitocôndrias, causando a depleção de ATP e morte celular. Também inibe a síntese de catecolaminas, reduz o nível de dopamina e norepinefrina cardíaca e inativa a tirosina hidroxilase.

Estudos iniciais com 6-OHDA indicaram que essa neurotoxina é uma substância altamente reativa, prontamente auto-oxidada e oxidativamente  
25 desaminados por monoamina oxidase para levantar o peróxido de hidrogênio e a espécie reativa de oxigênio (ROS). Foi inferido que essa neurotoxina exerce sua ação neurodegenerativa através de stress oxidativo. A consequência para o stress oxidativo é a iniciação de geração de ROS, seguido de peroxidação lipídica da membrana cerebral. A possibilidade de uma toxina endógena, similar a uma  
30 neurotoxina como 6-OHDA, pode ser formada no cérebro e envolvida no processo de neurodegeneração foi contemplada em muitas ocasiões.

A disfunção mitocondrial já foi associada ao mal de Parkinson. Especificamente, existem reduções sistêmicas na atividade do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial no cérebro, no músculo e nas plaquetas  
35 sanguíneas de pacientes com mal de Parkinson.

Rotenona, uma pesticida comum, é um inibidor de alta afinidade do

complexo I da cadeia respiratória mitocondrial. O modelo de rotenona do mal de Parkinson tem sido fundamentado pelo envolvimento da exposição à pesticida e disfunção sistêmica do complexo I na etiologia do mal de Parkinson. Apesar de a rotenona causar a inibição uniforme do complexo I através do cérebro, camundongos tratados com rotenona demonstraram muitas características do mal de Parkinson, incluindo a degeneração nigrostriatal dopaminérgica seletiva, a formação de inclusões nigrais positivas de ubiquitina e sinucleína e deficiências motoras. Apesar de o modelo rotenona apresentar a relevância potencial dos defeitos do complexo I da patogênese do mal de Parkinson, os mecanismos através dos quais a disfunção sistêmica do complexo I produz neurotoxina desconhecidas.

A invenção irá agora ser ilustrada pelos seguintes exemplos não limitados.

## EXEMPLOS

### **MATERIAIS**

(i) **Células:** células da medula adrenal de ratos com feocromocitoma PC-12 (Número ATCC: CRL-1721) e células SK-N-SH de neublastoma da medula óssea humana de (Número ATCC: HTB-11), obtidas de ATCC, são utilizadas nos experimentos descritos abaixo. Células PC12 foram mantidas em meio F12K (Gibco) contendo 15% de soro de cavalo, 2,5% de soro bovino, glutamina e antibióticos. Células SK-N-SH foram cultivadas em meio mínimo essencial de Eagle (indústrias Biológicas) contendo 10% de soro bovino, glutamina e antibióticos. Ambas as linhagens celulares foram mantidas a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub>.

### **Métodos**

**Análise de neuroproteção *in vitro*.** Para experimento de neuroproteção, células foram plaqueadas (1 ou 0,5X10<sup>5</sup> Células por poço) em poli-L-lisina (Sigma) e revestiram 96 poços de placas de cultura celular. Vinte e quatro horas após o plaqueamento, o meio foi substituído com novo meio de crescimento com ou sem as drogas testadas na falta ou presença de estressor. A citotoxicidade das células foi induzida por falta de soro ou por Metil-4fenilpiridinium (MPP<sup>+</sup>), 250uM e 125uM para PC12 e células SK, respectivamente. Drogas foram adicionadas em combinações diferentes sozinhas e combinadas, 30 minutos antes do insulto por 48 ou 72 horas subsequentes. Os danos nas células neuronais foram avaliados por análise colorimétrica para análise mitocondrial utilizando o teste MTT (Sigma). O teste MTT é baseado na conversão de MTT para cristais formasan azuis por células viáveis. O reagente MTT 5mg/ml foi adicionado a cada poço (dissolução final de 1:10 em cada poço). Células foram incubadas por 1 hora em 37°C e 5%

CO<sub>2</sub>. O excesso de MTT foi removido e os cristais formasan restantes foram dissolvidos em 50ul DMSO e quantificados em leitor Elisa. O comprimento de onda das medidas do produto formasan foi de 550nm e o comprimento de onda de referência foi de 620nm.

5 **Preparação de amostras para análise HPLC de DA e metabólitos.**

Amostras de tecido de estriado foram homogeneizadas em gelo em 500ul de tampão de homogeneização (0,1M de ácido perclórico, 0,02% de EDTA e 1% de ETOH) o kit de homogeneização OMNI Tip da OMNI International (velocidade intermediária, 3X10 segundos com intervalos de 5 segundos). Os  
10 homogeneizados foram sonicados por 5 minutos e então centrifugados em 15.000 RPM a °C por 15min. Os sobrenadantes foram transferidos para tubos novos e o conteúdo de Dopamina foi analisado através de HPLC.

**Exemplo 1. Triagem rápida *in vitro* de combinações de drogas que protegem contra a morte celular.**

15 Dois sistemas *in vitro* foram utilizados para avaliar o efeito das combinações de drogas em células estressadas, nos quais 4 combinações de drogas foram utilizadas em cada um dos estressores. A proporção das 2 drogas foi otimizada pela tentativa de várias proporções: (1:4 e 1:10) e exposição subordinada ao tempo. As combinações de drogas testadas foram (a) pramipexol  
20 combinado com rasagilina; (b) pramipexol combinado com selegilina; (c) rasagilina combinada com ropinirol; e (d) selegilina combinada com ropinirol.

1.1. **Neuroproteção.** O objetivo do presente experimento é caracterizar a capacidade das combinações de drogas de proteção contra morte celular *in vitro*.

(a) Células PC12 e SK-N-SH foram encubadas em 3 concentrações  
25 diferentes de MPP<sup>+</sup> (125, 250, e 500µM) ou em meio de crescimento sem soro por 48 e 72 horas.

(b) Foram testadas várias combinações de drogas em várias proporções de drogas como descrito acima. As concentrações foram utilizadas como segue: ropinirol, 400µM, 200µM, 100µM, 50µM; rasagilina, 400µM, 200µM, 100µM,  
30 50µM, 10µM; pramipexol, 400µM, 200µM, 100µM, 50µM; selegilina, 100, 50µM, 10µM, 1. A proteção de células foi detectada através de MTT.

(c) O experimento é repetido 3 vezes para demonstrar a reprodutibilidade.

Apresentamos aqui dois modelos *in vitro* para estudo de neuroproteção: células tratadas sem soro (**Figs. 1A-C**) e com MPP<sup>+</sup> (**Figs. 2A-D**), com ambas as  
35 estratégias induzindo apoptose em células PC12. Quando as células são tratadas em paralelo somente com um indutor de apoptose e droga de Parkinson, Ropinirol

(Fig. 1A, 1C, 2A, 2B), Rasagilina (Fig. 1A, 2A, 2C), Pramipexol (Fig. 1B, 2C) ou Selegilina (Fig. 1B, 1C, 2B, 2C), o efeito na neuroproteção foi menor. A sobrevivência das células foi elevada e o efeito neuroprotetor foi considerável quando duas drogas foram aplicadas em conjunto, uma droga da família DRA e a outra da família de inibidores de MAO (Figs 1-C e Figs 2A-C). As combinações utilizadas para trata a apoptose induzida por meio sem soro foram ropinirol, 200µM: rasagilina, 50µM; ropinirol, 100µM: rasagilina, 10µM (Fig. 1A); pramipexol, 200µM : selegilina, 50µM; pramipexol, 100µM : selegilina, 10µM (Fig. 1B); ropinirol, 200µM : selegilina, 50µM; e ropinirol, 100µM : selegilina, 10µM (Fig. 1C). As combinações utilizadas para tratar apoptose induzida por MPP+ foram ropinirol, 400µM : rasagilina, 100µM; ropinirol, 200µM : rasagilina, 50µM; ropinirol, 100µM : rasagilina, 10µM (Fig. 2A); ropinirol, 400µM : selegilina, 100µM; ropinirol, 200µM : selegilina, 50µM (Fig. 2B); pramipexol, 400µM : rasagilina, 100µM; pramipexol, 400µM : selegilina, 100µM (Fig. 2C); e pramipexol, 200µM : rasagilina, 200µM (Fig. 2D). Essas informações demonstram as vantagens de um tratamento combinado.

#### **Exemplo 2. Caracterização *in vitro* de combinações de drogas em modelos do mal de Parkinson.**

As drogas testadas foram administradas e camundongos (10 camundongos por grupo) em duas dosagens diferentes, 30 minutos antes da administração de MPTP (diariamente por 5 dias). Camundongos injetados com solução salina foram utilizados como controle (camundongos naive). Os camundongos foram tratados de acordo com o seguinte plano:

**Tabela 1. Tratamento de camundongos com MPTP induzido com uma ou uma combinação de drogas de Parkinson.**

<b>Grupo</b>	<b>Tratamento</b>
1	Camundongos naive
2	MPTP
3	MPTP+ Rasagilina, 0,05mg/Kg
4	MPTP+ Rasagilina, 0,1mg/Kg
5	MPTP+ Pramipexol, 0,5mg/Kg
6	MPTP+ Pramipexol, 1mg/Kg
7	MPTP+ Combinação de 3 e 5
8	MPTP+ Combinação de 4 e 6

O efeito do tratamento foi avaliado por testes comportamentais no 5º e no 11º dia (Rota rod, a campo aberto) e pela mensuração da capacidade de dopamina/ácido dihidroxifenilacético e ácido homovanílico estriatal no 15º dia.

## 2.1 Efeitos benéficos da combinação em atividades locomotoras.

As **Figs. 3A-B** mostram a atividade de locomoção como testado por latência Rota Rod (**Fig. 3A**) e distância Rota Rod (**Fig. 3B**) no 5º dia do estudo (5 administrações da droga).

5        Pode ser observado que MPTP causa um declínio por volta de 30% na atividade locomotora, que é restaurada pelas duas drogas ou pela combinação. As diferenças na atividade locomotora são mais difíceis de detectar do que a diferença em níveis de marcação bioquímica como níveis de dopamina; no entanto, é claramente observado que a tendência de diferenças benéficas  
10        significantes é observada em tratamento de combinação e também em testes comportamentais relacionados a e de acordo com os efeitos de níveis de dopamina (veja abaixo).

      Deve ser observado que, no geral, efeitos comportamentais em humanos são detectados no ponto em que os níveis de dopamina sofrem um declínio de  
15        quase 80%-90%. Assim, é muito difícil quantificar esses efeitos, e o fato de que diferenças significantes são observadas é muito encorajador no que diz respeito aos efeitos benéficos do tratamento.

      A **Figura 3C** descreve a locomoção locomotora, como representado no teste de campo aberto, no 11º dia do estudo. O 11º dia representa um tratamento  
20        mais longo relacionado às medidas do 5º dia, e pode ser considerado semicrônico. O tratamento crônico com agonista de dopamina geralmente causava aumento significativo na atividade locomotora. Essa superatividade é a resposta prognosticada ao agonista de dopamina em modelos cronicamente esgotados.

25        Um comportamento similar é revelado no 11º dia do estudo, em teste de campo aberto. A atividade locomotora é quase duas vezes mais alta que o controle, em nível não tratado com MPTP.

      Seguindo a administração da combinação, a superatividade foi completamente abolida com a sugestão de: (1) atividade neuroprotetora da  
30        combinação, e como consequência, atenuação do dano e sensibilidade normal do sistema dopaminérgico para agonistas de dopamina; (2) Potencial de restauração/balanceamento da resposta para “aumentar a terapia dopaminérgica”. Diminuindo o potencial da atividade desequilibrada do agonista de dopamina quando administrado sozinho.

35        Deve ser observado que no 11º dia, o tratamento de MPTP foi cessado por mais de 6 dias, o que explica as pequenas diferenças entre os animais tratados

com MPTP e os normais, fenômeno esperado nesse modelo. No entanto, a atenuação do efeito do agonista de dopamina é ainda muito significativa, indicando que a combinação dos efeitos observados no 5º dia, especialmente a restauração da atividade locomotora para normal quando as drogas sozinhas não obtêm tal, e a observação no 11º dia, especialmente que a atenuação de possíveis efeitos colaterais sugere alto potencial benéfico para o tratamento de combinação, do ponto de vista tanto da eficácia quanto da segurança.

**2.2. Efeitos benéficos da combinação nos níveis de dopamina no cérebro.** Como pode ser observado na Fig. 4, o tratamento de MPTP (coluna 2) ocasionou depleção de 70% nos níveis de dopamina relacionados aos camundongos naive (coluna 1). O tratamento com doses baixas tanto da rasagilina quanto do pramipexol sozinhos (0,05mg/kg e 0,5mg/kg, respectivamente) não ocasionou uma alta restauração dos níveis de dopamina (colunas 3,4), enquanto a combinação de duas doses pequenas levou a aumento significativo nos níveis de dopamina (coluna 5). Similarmente, as altas doses de cada componente sozinho (0,1mg/kg rasagilina e 1mg/kg pramipexol), (colunas 6,7), causaram aumento significativo, mas pequeno, enquanto a combinação levou a restauração de 80% do nível normal (coluna 8).

É importante observar que dobrar a dose de cada droga sozinha (colunas 3 vs. 5 e 4 vs. 6) ocasionou em aumento muito pequeno do efeito, no entanto, adicionar outra droga ocasionou em diferença notável, indicando que o aumento originou-se dos dois mecanismos diferentes da droga.

Deve ser também observado que para restabelecer os níveis de dopamina em camundongos deficientes de MPTP em nosso modelo experimental, através da administração de somente rasagilina, uma dose de pelo menos 0,5mg/kg é necessária, enquanto o pramipexol sozinho deve ser administrado em dose maior que 1mg/kg (não ilustrado). Assim, a combinação de dois compostos permite uma redução significativa de suas doses. Esse fato é extremamente importante já que reduz efeitos colaterais indesejáveis e permite o uso eficaz das drogas por um período maior.

### **Exemplo 3. Planejamento de fórmula de Combinação de Dose Fixa.**

A fórmula de Combinação de Dose Fixa (FDC) é planejada de forma a fornecer um perfil de liberação otimizada que maximize o efeito de combinação. Especificamente para a combinação de rasagilina-pramipexol como exemplo, as farmacocinéticas e meias vidas dos dois componentes são muito diferentes. Enquanto a rasagilina é dada uma vez diariamente, o pramipexol é administrado

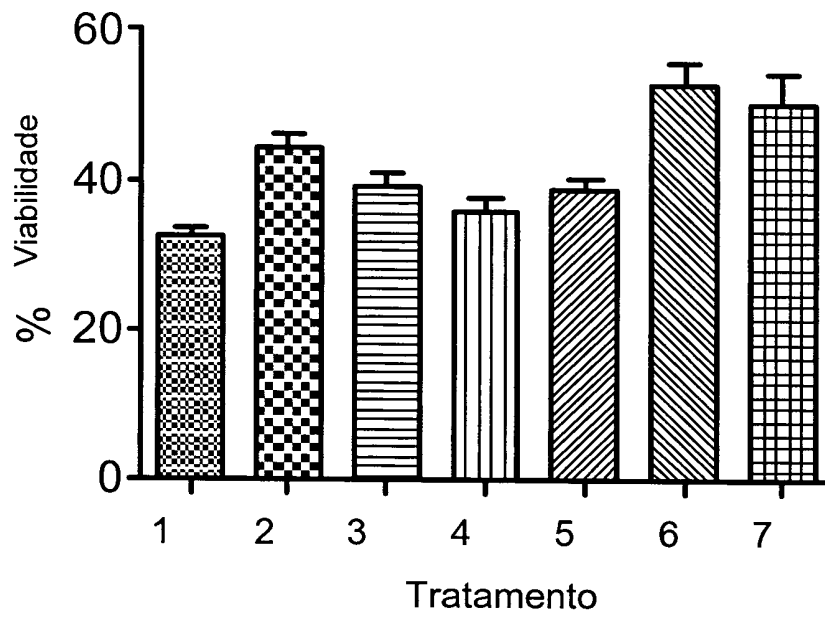
até 4 vezes por dia devido a suas propriedades farmacocinéticas (PK) e farmacodinâmicas (PD). Assim, de forma a maximizar o efeito da combinação, a fórmula é planejada com dois perfis de liberação. O que faz com que o componente seja distribuído e absorvido em taxa otimizada para seus efeitos de

5 combinação. Uma possibilidade é que a rasagilina seja formulada para liberação imediata e o pramipexol com liberação prolongada. A outra opção é que dois perfis de liberação prolongada sejam otimizados para cada componente.

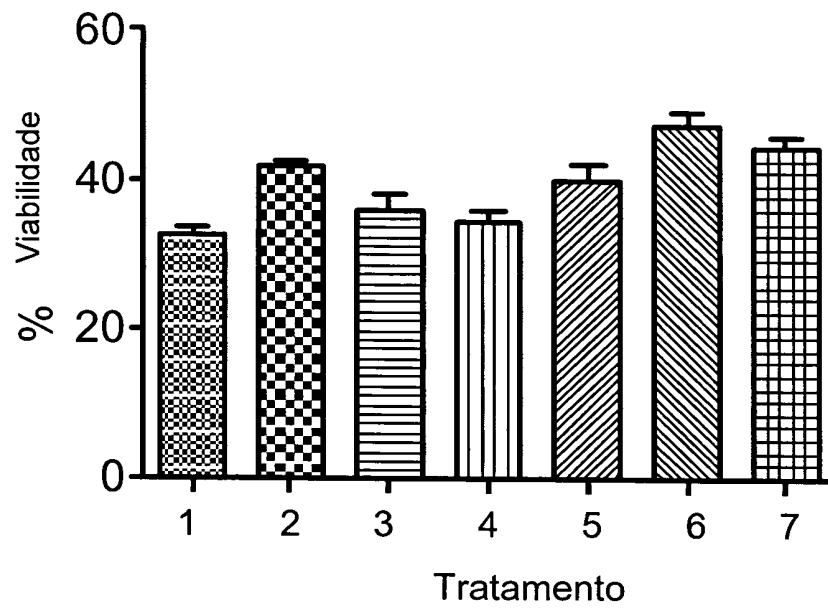
## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para uso no tratamento de mal de Parkinson, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica compreende um carreador farmacologicamente aceitável e uma combinação de dose fixa de pramipexol e rasagilina, em que a combinação de dose fixa contém de 0,01 mg a 5 menos do que 1,5 mg de pramipexol e de 0,01 mg a 1 mg de rasagilina.
2. Composição farmacêutica para uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que tal combinação de dose fixa contém de cerca de 0,05 mg a cerca de 1,5 mg de pramipexol, e de cerca de 0,05 mg a cerca de 1 mg 10 de rasagilina.
3. Composição farmacêutica para uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que tal composição é formulada para liberação imediata, liberação controlada ou liberação tanto controlada quanto imediata.
4. Composição farmacêutica para uso, de acordo com a reivindicação 3, 15 **caracterizada** pelo fato de que tal composição compreende uma combinação de pramipexol de liberação controlada e rasagilina de liberação controlada.
5. Composição farmacêutica para uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que está na forma de um comprimido, uma cápsula, um sachê, uma película oralmente desintegrável, pastilhas ou sistemas injetáveis 20 de longa duração.
6. Composição farmacêutica para uso, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada** pelo fato de que tal composição farmacêutica compreende pramipexol e rasagilina microencapsulados preenchidos em uma cápsula.

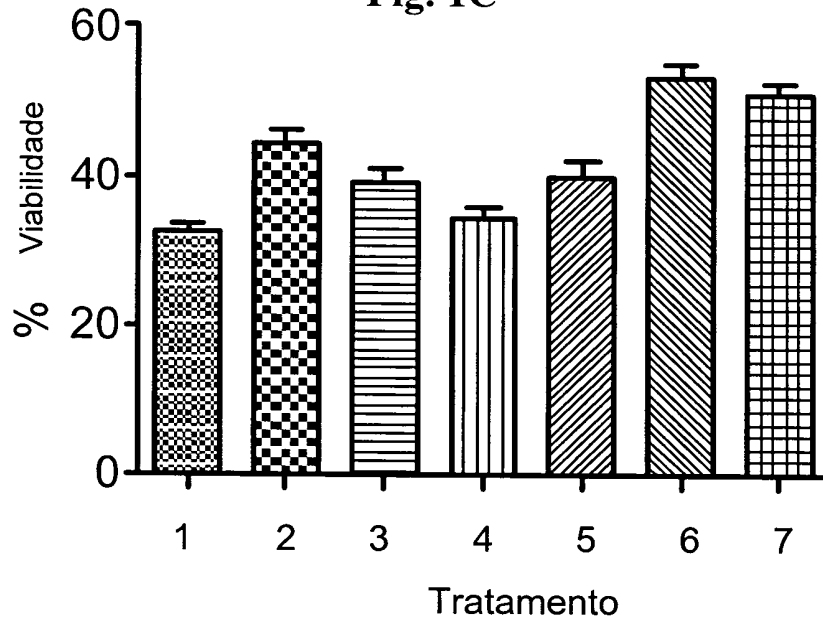
**Fig. 1A**



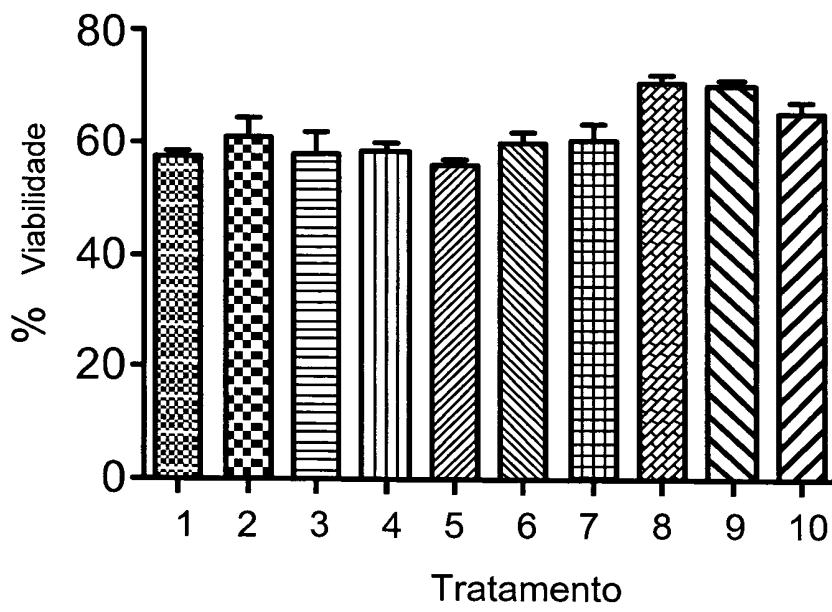
**Fig. 1B**



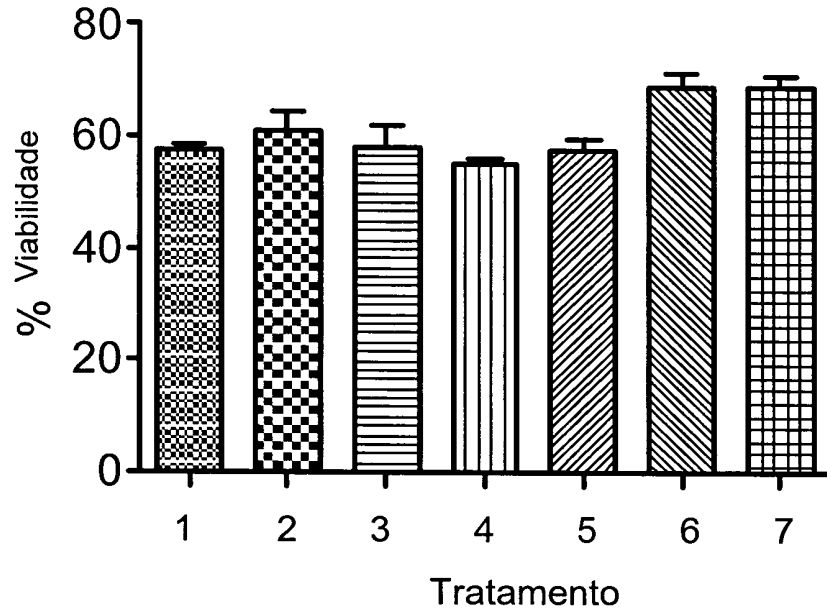
**Fig. 1C**



**Fig. 2A**



**Fig. 2B**



**Fig. 2C**



Fig. 2D

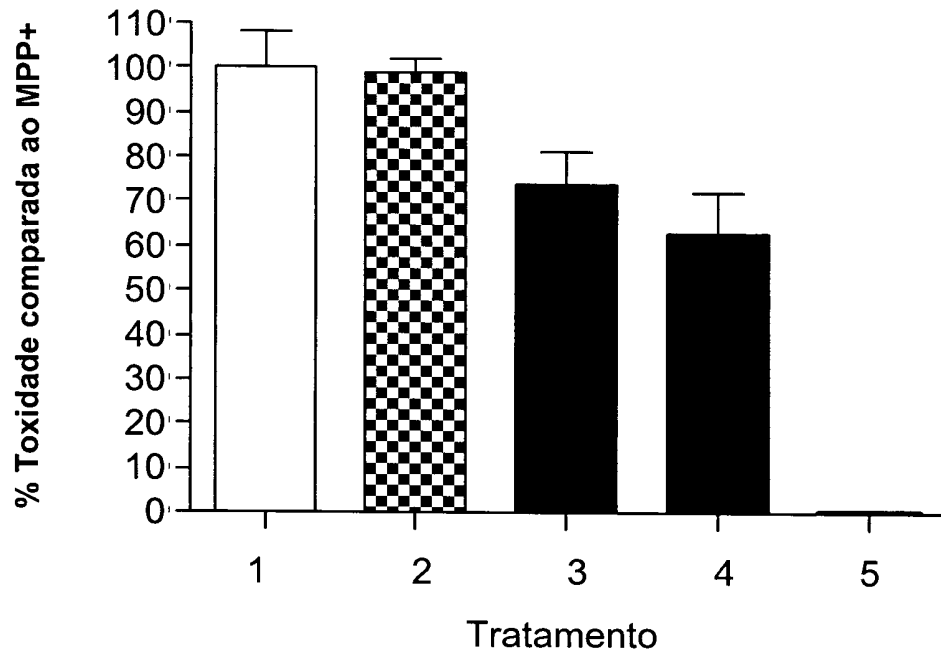


Fig. 3A

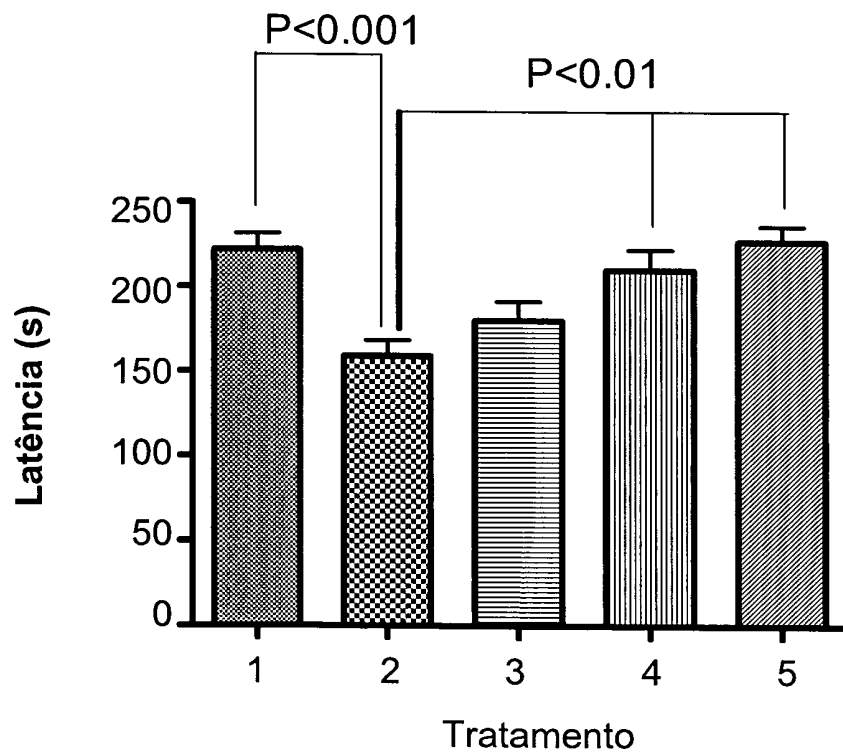
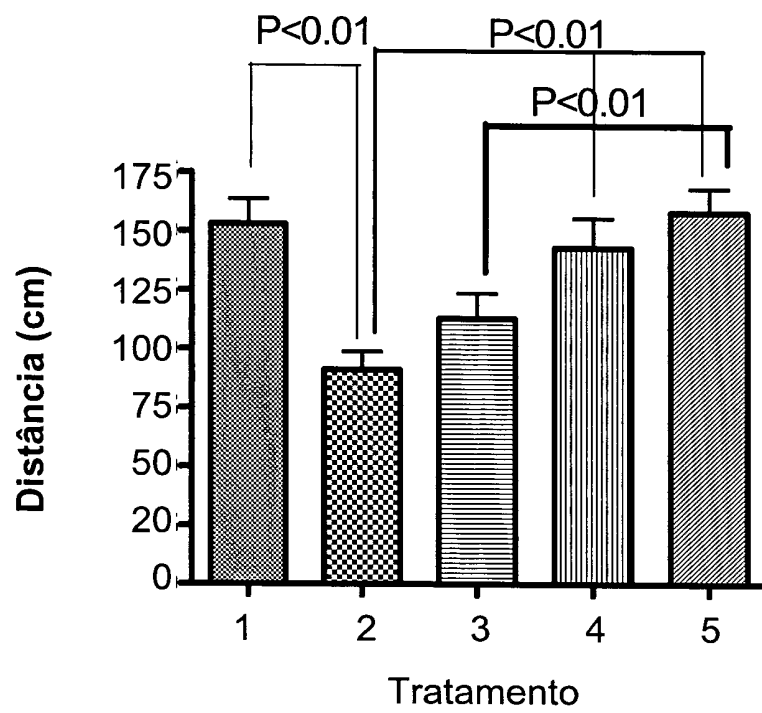
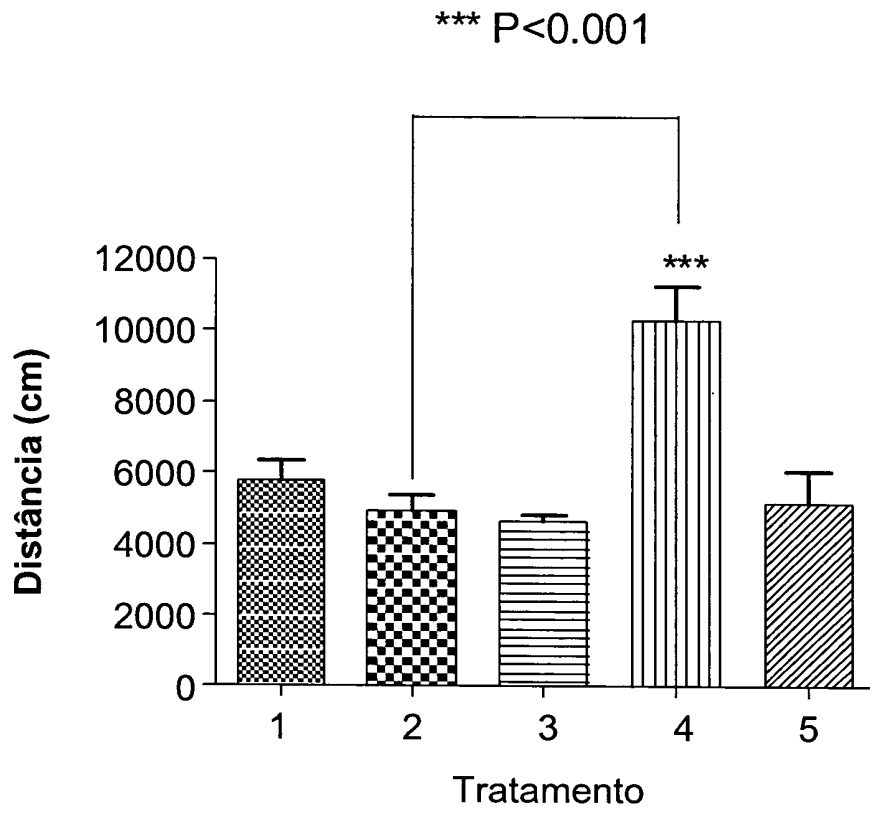


Fig. 3B



**Fig. 3C**



**Fig. 4**

