



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

**(11) PI 0807735-5 B1**



**(22) Data do Depósito:** 03/03/2008

**(45) Data de Concessão:** 15/09/2020

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPOSTA DE TRIGONELINA E 4-HIDROXIISOLEUCINA E O PROCESSO DA MESMA

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/198; A61K 31/455; A61K 45/06; A61K 36/48; A61P 25/16.

**(30) Prioridade Unionista:** 05/03/2007 US 60/893,075.

**(73) Titular(es):** INDUS BIOTECH PRIVATE LIMITED.

**(72) Inventor(es):** BHASKARAN SUNIL; VISHWARAMAN MOHAN.

**(86) Pedido PCT:** PCT IN2008000119 de 03/03/2008

**(87) Publicação PCT:** WO 2008/107909 de 12/09/2008

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 26/08/2009

**(57) Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPOSTA DE TRIGONELINA E 4-HIDROXIISOLEUCINA E O PROCESSO DA MESMA. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica com atividade dopaminérgica e outras atividades farmacêuticas relacionadas, composta de trigonelina ou seu(s) derivado(s) e 4-hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s), opcionalmente junto com o(s) excipiente(s); um processo de preparação de uma composição farmacêutica compostas de trigonelina ou seu(s) derivado(s) e 4-hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s), opcionalmente junto com o(s) excipiente(s), onde o processo e composto das etapas de: (a) extração de uma solução transparente contendo trigonelina e 4-hidroxiisoleucina da solução transparente e obtenção de referida composição; e um método in vitro para aumentar os níveis de dopamina ou inibir a prolactina, permitido que a composição composta de trigonelina ou seu(s) derivados(s) e 4-hidroxiisoleucina e seus(s) derivados (s) ligue-se aos receptores celulares.

## **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPOSTA DE TRIGONELINA E 4-HIDROXIISOLEUCINA É O PROCESSO DA MESMA**

### **CAMPO DA INVENÇÃO**

Esta invenção refere-se a uma nova composição e uma preparação dela a partir de fontes naturais. Esta invenção também refere-se à aplicação de uma nova composição como agente dopaminérgico, com aplicações no controle de distúrbios relacionados à dopamina, inclusive o mal de Parkinson.

Esta invenção refere-se também a aplicações associadas a uma redução de prolactina como composto inibidor de prolactina, um relaxante muscular, para diminuir os efeitos colaterais causados por drogas antipsicóticas, para diminuir a disfunção sexual causada pelo aumento da prolactina, e como um composto que aumenta o estado de alerta mental.

### **HISTÓRICO E TÉCNICA ANTERIOR DA INVENÇÃO**

A dopamina é um hormônio e um neurotransmissor, presente tanto em vertebrados como em invertebrados. Quimicamente, ela é uma fenetilamina presente no cérebro e age como um neurotransmissor que ativa receptores específicos de dopamina (D1 – D5). A dopamina exerce muitas funções no cérebro, inclusive papéis importantes relacionados ao comportamento e à cognição, atividade motora, motivação e recompensa, regulação da produção de leite, sono, humor, atenção e aprendizado.

A dopamina desempenha um papel fundamental no apetite, sociabilidade, saliência, distúrbios de comportamento, inibição latente e impulso criativo. A dopamina também está envolvida na regulação de secreção de prolactina.

Níveis inadequados de dopamina desencadeiam sintomas como tremores, rigidez e bradicinesia (lentidão de movimento). Em sujeitos saudáveis, os neurônios produzem e liberam dopamina no cérebro e outras partes do corpo. Quando a

dopamina é liberada por um neurônio, ela é recebida pelos receptores do próximo neurônio. Esta reação em cadeia acaba levando à estimulação dos nervos. Vários distúrbios neurológicos podem interferir na produção de dopamina e fazer com que os níveis de dopamina no cérebro caiam. Níveis anormais de dopamina também causam vários distúrbios, alguns dos quais são cronicamente degenerativos (como o mal de Parkinson).

A dopamina afeta bastante as áreas motora e de pensamento do cérebro. Um tipo de dopamina age no movimento e no sistema motor. Quando os níveis de dopamina caem abaixo da “faixa normal”, começam os problemas motores e de movimento de grandes músculos. Níveis muito baixos de dopamina nas áreas motoras do cérebro sabidamente produzem o Mal de Parkinson com sintomas como: rigidez e inflexibilidade muscular, postura inclinada / instável, perda de equilíbrio e coordenação, alteração de marcha (padrão de caminhada), movimentos lentos e dificuldade em movimentos voluntários, marcha / caminhada em passos pequenos, dores musculares, tremores e estremecimentos, expressão facial fixa, como de máscara, discurso lento e monótono, prejuízo das habilidades motoras finas, quedas ao caminhar e prejuízo da capacidade cognitiva / intelectual.

Níveis baixos de dopamina prejudicam a capacidade de concentrar-se em um ambiente ou de “travar” em tarefas, atividades ou conversações. Níveis baixos de dopamina tornam a concentração e o foco muito difíceis, e também estão associados ao Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).

A dopamina também desempenha um papel fundamental na inibição de secreção de prolactina. A prolactina é um hormônio peptídeo secretado pelas células lactótropas na glândula pituitária. A prolactina desempenha um papel fundamental na indução da lactação e gratificação sexual (que é causada por baixos níveis de dopamina).

São necessários níveis adequados de dopamina para estimulação sexual). A dopamina funciona como o principal fator inibidor de prolactina, e é secretada no sangue portal por neurônios hipotalâmicos, liga-se a receptores em lactótrofos e inibe tanto a síntese como a secreção de prolactina. Níveis elevados de prolactina têm muitos efeitos prejudiciais, como a infertilidade, síndrome de ovário policístico (SOP), cefaléias, impulso sexual reduzido e problemas de visão. Níveis altos de prolactina são causados por muitos fatores, inclusive stress físico e mental. Assim, um composto dopaminérgico (que aumente os níveis de dopamina) desempenhará um papel fundamental na regulação (limitação) dos níveis de prolactina, controlando assim os vários efeitos de altos níveis de prolactina.

É sabido que exercícios crônicos e vigorosos como os praticados por atletas, fisiculturistas e esportistas também induzem a um aumento no nível de prolactina. Esta prolactina elevada reduz sua libido sexual e induz a disfunção sexual. Portanto, os agentes dopaminérgicos podem ser usados para reduzir os níveis de prolactina, eliminando assim os efeitos colaterais, através da manutenção deste hormônio dentro dos limites fisiológicos.

Os agentes dopaminérgicos podem ser usados como relaxantes musculares, pois inibem a excitação causada pela acetilcolina. Assim, a substância dopaminérgica desta invenção pode ser usada como relaxante muscular em fisiologia do exercício, anestesia e em caso de espasmos musculares.

Um dos principais efeitos de baixos níveis de dopamina são os Distúrbios de Movimento. Distúrbios de Movimento são um grupo de doenças e síndromes que afetam a capacidade de produzir e controlar movimentos. Produzir qualquer forma de movimento, mesmo que sejam movimentos simples, requer a coordenação e ação de uma rede complexa de sinais. O rompimento de qualquer parte deste

sistema pode fazer com que uma pessoa produza movimentos que são fracos demais, vigorosos demais, descoordenados demais, ou muito mal controlados para a tarefa em questão. Movimentos indesejados podem ocorrer em repouso, ou movimentos intencionais podem tornar-se impossíveis. Essas condições são chamadas distúrbios de movimento.

Em alguns casos, os movimentos anormais são os únicos sintomas de baixos níveis de dopamina. Os distúrbios que causam movimentos anormais incluem: mal de Parkinson, Parkinsonismo causado por drogas ou venenos, síndromes Parkinson-plus (paralisia supranuclear progressiva, atrofia múltipla de sistema e degeneração gangliônica cortical-basal).

Estes distúrbios são causados devido a uma falta ou excesso do neurotransmissor dopamina. A terapia medicamentosa pode ajudar a compensar alguns desequilíbrios do circuito gangliônico basal. A acetilcolina é uma substância química excitante que ajuda a regular a dopamina no cérebro. No corpo, a acetilcolina liberada nas terminações nervosas causa contração muscular.

O Parkinson é uma doença degenerativa progressiva, que destrói as células produtoras de dopamina e leva a problemas na coordenação motora. Ele é caracterizado por tremor, rigidez, acinesia e instabilidade postural. A anormalidade bioquímica principal é o esgotamento de dopamina, o que causa um desequilíbrio entre a acetilcolina e a dopamina. As causas do Parkinson não são claramente conhecidas. Existe uma fraca ligação hereditária em alguns casos. É causado também por uma toxina ambiental MPTP (metil fenil tetrahidropiridina), que é utilizada como pesticida.

O mal de Parkinson é em geral uma doença de idosos, que ocorre após os 65 anos de idade. É causada pela morte de um grupo de células nervosas do cérebro

chamado "Substantia Nigra", ou substância negra, pois sua aparência é escura. O processo nervoso destas células normalmente se estende até outra área do cérebro chamada estriado, onde elas fazem conexões e liberam uma substância química chamada dopamina como seu neurotransmissor.

5 A Substantial Nigra e o estriado ajudam a controlar o movimento, inclusive nossa capacidade de iniciar o movimento. Com a perda da via nigroestrial, o paciente de Parkinson tem extrema dificuldade em realizar ações como levantar de uma cadeira e começar a andar. Eles apresentam também um aumento de tremores e rigidez muscular.

10 Os métodos atuais de tratamento para doenças relacionadas à dopamina (por exemplo, Parkinson e doenças relacionadas a baixos níveis de dopamina) incluem:

L – Dopa (Dihidroxifenilalanina)

Como a causa do mal de Parkinson é uma perda de células nervosas que liberam dopamina, uma abordagem para tratar este distúrbio é restaurar os níveis de  
15 dopamina no cérebro. A dopamina não passa do sangue para o cérebro. Dentro das células nervosas, a dopamina é produzida por uma série de reações químicas catalizadas por enzimas. O último estágio na sequência é a formação de dopamina a partir do aminoácido L – Dopa. O L – Dopa passa facilmente do sangue para o cérebro. O tratamento mais popular e eficaz para o Parkinson é a administração de L  
20 – Dopa na forma de comprimido.

O L – Dopa entra na corrente sanguínea e passa para o cérebro. No cérebro, a dopa decarboxilase converte-o em dopamina. O L – Dopa produz uma melhora muito acentuada no movimento em geral, expressão facial e postura corporal. No entanto, tem pouco efeito sobre o tremor, deglutição, equilíbrio e o início lento de  
25 movimentos.

### Combinação de outras drogas com o L – Dopa

A enzima dopa decarboxilase que converte o L – Dopa em dopamina existe no sangue e nos tecidos corporais. Portanto, o L – Dopa degrada-se no soro até 90%. Isto é bloqueado inibindo-se esta enzima com outras drogas como a carbidopa e benserazida, que são combinadas com o L – Dopa para aumentar sua disponibilidade no cérebro. A carbidopa e a benserazida não passam para o cérebro.

### Tolcapona e Entacalpona

O L – Dopa também é destruído por outra enzima COMT (Catecolometiltransferase). Estas drogas inibem a COMPT e disponibilizam o L – Dopa no cérebro. Porém, estas drogas apresentam problemas de longo prazo com o L – Dopa. Com a administração de longo prazo de L – Dopa, seu efeito pode apresentar flutuações nos pacientes. Pode haver um atraso no início da ação e o período de ação da droga pode ser reduzido. Os pacientes também apresentam períodos de *on-off* [liga-desliga]. Isto significa que os pacientes podem estar perfeitamente funcionais por longas horas após a administração da droga e descobrir que o efeito da droga cessa abruptamente.

Efeitos colaterais do L – Dopa: a maioria dos pacientes sente náusea; o uso prolongado pode induzir esquizofrenia, especialmente alucinações e perturbações do sono. O uso contínuo também leva a movimentos lentos e involuntários.

### 20 Inibições de MAO (Monoamina oxidase)

Uma alternativa para aumentar a formação de dopamina no cérebro é a administração de L – Dopa para reduzir a destruição da dopamina. A dopamina é destruída por uma enzima monoamina oxidase (MAO), particularmente a MAO-B. O deprenil é um inibidor de MAO-B.

### 25 Agonistas de Receptor

É possível compensar a perda de dopamina usando-se drogas que agem diretamente nos receptores de dopamina. Drogas como bromocriptina e lisurida são agonistas de receptor. Elas estimulam os receptores, que respondem à dopamina e atuam como substitutas da dopamina normalmente liberada pelos neurônios nigroestriatais. Estas drogas induzem uma gama de movimentos involuntários e atuam nos receptores de dopamina da glândula pituitária, uma parte do cérebro que controla muitas secreções hormonais importantes. Os efeitos colaterais da ativação de receptores de dopamina para suprimir a liberação do hormônio prolactina são infertilidade e distúrbios menstruais.

#### 10 Drogas Anticolinérgicas

Dentro do estriado do cérebro, tanto a dopamina como a acetilcolina são neurotransmissores. A dopamina causa a inibição de células nervosas, enquanto a acetilcolina causa sua excitação. Quando o cérebro perde células de dopamina, a atividade da acetilcolina permanece intacta. Assim, uma estratégia é reduzir a acetilcolina e equilibrar seu efeito juntamente com o efeito da dopamina. As drogas anticolinérgicas são mais eficazes na redução dos tremores, apesar de não terem nenhum efeito sobre a rigidez muscular e dificuldade de movimento. Estas drogas apresentam muitos efeitos colaterais como boca seca, visão embaçada, constipação, dificuldade para urinar, etc.

20 A patente US 4880816 descreve um composto no qual a dopamina é quimicamente combinada a outra molécula DHC, particularmente de uma trigonelina que tem a propriedade de penetração na barreira cerebral para sangue. Aqui, os compostos DHC atuam como auxiliares da dopamina para atravessar a barreira cerebral para sangue, e são destruídos e eliminados. Assim, não é definida nenhuma ação  
25 dopaminérgica para a trigonelina.

A terapia atual objetiva o alívio dos sintomas, e nenhum agente é capaz de inibir a degeneração neuronal. Existe uma necessidade urgente de uma terapia mais branda e suave para controle de longo prazo com efeito colateral mínimo e com eficiência máxima. A presente invenção atende esta necessidade urgente de um  
5 produto dopaminérgico, que possa ser utilizado com eficácia no controle de doenças associadas à falta de dopamina, inclusive o mal de Parkinson.

Uma grande desvantagem das drogas antipsicóticas é que elas bloqueiam o receptor D2 de dopamina. Assim, estas drogas levam ao efeito colateral de distúrbios de movimento ligado ao bloqueio do receptor de dopamina D2 no cérebro.  
10 Portanto, um agente dopaminérgico seria a resposta para a imobilidade causada como efeito colateral de drogas antipsicóticas.

#### OBJETIVOS DA INVENÇÃO

O principal objetivo da presente invenção é obter uma composição farmacêutica com atividade dopaminérgica e outras atividades farmacêuticas relacionadas.  
15 Outro objetivo principal da presente invenção é obter uma composição farmacêutica composta de trigonelina ou seu(s) derivado(s) e 4-hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s), opcionalmente junto com o(s) excipiente(s).

Outro objetivo da presente invenção é desenvolver um processo de preparação de uma composição farmacêutica composta de trigonelina ou seu(s) derivado(s) e 4-  
20 hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s), opcionalmente junto com o(s) excipiente(s).

Um outro objetivo da presente invenção é extrair trigonelina e 4-hidroxiisoleucina da fonte vegetal.

Ainda um outro objetivo da presente invenção é usar a composição farmacêutica na fabricação de um medicamento para o controle de doenças relacionadas à  
25 dopamina em um sujeito com essa necessidade.

Ainda um outro objetivo da presente invenção é usar a composição farmacêutica na fabricação de um medicamento para controle dos efeitos prejudiciais causados pela prolactina em um sujeito com essa necessidade.

E ainda um outro objetivo da presente invenção é usar a composição farmacêutica na fabricação de um medicamento para controle de efeitos colaterais causados pelos antagonistas de receptor de dopamina em um sujeito com essa necessidade.

#### DECLARAÇÃO DA INVENÇÃO

Consequentemente, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica com atividade dopaminérgica e outras atividades farmacêuticas relacionadas, composta de trigonelina ou seu(s) derivado(s) e 4-hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s), opcionalmente junto com o(s) excipiente(s); um processo de preparação de uma composição farmacêutica composta de trigonelina ou seu(s) derivado(s) e 4-hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s), opcionalmente junto com o(s) excipiente(s), onde o processo inclui as etapas de: (a) extração de uma solução transparente contendo trigonelina e 4-hidroxiisoleucina da fonte vegetal; e (b) opcionalmente a precipitação do(s) derivado(s) de trigonelina e 4-hidroxiisoleucina da solução transparente e obtenção da referida composição; uso de uma composição farmacêutica composta de trigonelina ou seu(s) derivado(s) e 4-hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s), opcionalmente junto com o(s) excipiente(s), na fabricação de um medicamento para controle de doenças relacionadas à dopamina, em um sujeito com essa necessidade; uso de uma composição farmacêutica composta de trigonelina ou seu(s) derivado(s) e 4-hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s), opcionalmente junto com o(s) excipiente(s), na fabricação de um medicamento para controle dos efeitos prejudiciais causados pela prolactina em um sujeito com essa necessidade; e uso de uma composição farmacêutica composta de trigonelina ou

seu(s) derivado(s) e 4-hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s), opcionalmente junto com o(s) excipiente(s), na fabricação de um medicamento para o controle de efeitos colaterais causados por antagonistas de receptor de dopamina em um sujeito com essa necessidade.

## 5 BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS ASSOCIADAS

Fig 1: mostra a resposta dose-dependente da droga de teste na redução de catalepsia. O gráfico indica IBH-B como droga de teste da invenção. Todos os valores de IBH-B(10,30 ou 100) + Hal (0,5) e L-DOPA (10) + Hal (0,5) são significativos em  $P < 0,001$  e IBH-B (3) + Hal (0,5) é não significativo, quando comparado com Hal (0,5) no respectivo tempo. O tratamento de IBH-B reduziu significativamente a catalepsia induzida por haloperidol.

Fig 2: mostra uma redução significativa no escore de tremor pela droga de teste indicada como IBH-B no gráfico.

Fig 3: mostra o efeito da droga de teste na potencialização de tiramina (estudo agudo).

Fig 4: mostra o efeito da droga de teste na potencialização de tiramina (estudo crônico).

Fig 5: A curva de resposta que ilustra a inibição seletiva de MAO-B pelo composto de teste.

## 20 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica com atividade dopaminérgica e outras atividades farmacêuticas relacionadas, composta de trigonelina ou seu(s) derivado(s) e 4-hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s), opcionalmente junto com o(s) excipiente(s).

25 Em outra representação da presente invenção, a concentração de trigonelina ou

seu(s) derivado(s) varia entre 30% e 90%, e a concentração de 4-hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s) varia entre 10% e 30%.

Em outra representação da presente invenção, a trigonelina é obtida de fonte vegetal ou animal.

- 5 Em uma outra representação da presente invenção, a trigonelina é obtida da *Trigonella foenum graecum* e *Coffee arabica*.

Em ainda outra representação da presente invenção, o(s) derivado(s) de trigonelina são selecionados em um grupo que contém derivados de cloridrato, derivados de acetato, derivados de citrato, derivados de benzoato, derivados de sal e derivados de ácido, preferencialmente derivados de cloridrato.

10

Em uma outra representação da presente invenção, a 4-hidroxiisoleucina é obtida de fonte vegetal, preferencialmente a *Trigonella foenum graecum*.

E em ainda uma outra representação da presente invenção, o(s) derivado(s) de 4-hidroxiisoleucina são selecionados em um grupo composto de derivados de cloridrato, derivados de acetato, derivados de citrato, derivados de benzoato, derivados de sal e derivados de ácido, preferencialmente derivados de cloridrato.

15

E em outra representação da presente invenção, o(s) excipiente(s) são selecionados em um grupo composto de agentes granuladores, agentes de ligação, agentes lubrificantes, agentes desintegrantes, agentes adoçantes, deslizantes, antiaderentes, agentes antiestáticos, surfactantes, antioxidantes, gomas, agentes de revestimento, agentes corantes, agentes aromatizantes, plastificantes, conservantes, agentes de suspensão, agentes emulsificantes e agentes de esferonização.

20

Em uma outra representação da presente invenção, a composição é formulada em formas de dosagem selecionadas em um grupo composto de comprimido, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pomada, patch, gel, loção, dentifrício,

25

cápsula, emulsão, cremes, spray, gotas, pós ou grãos dispersíveis, emulsão em cápsulas de gel rígidas ou moles, xaropes, elixires, fitocêuticos, nutracêuticos e gêneros alimentícios.

Em ainda outra representação da presente invenção, as outras atividades  
5 farmacêuticas relacionadas são selecionadas em um grupo composto de inibição de prolactina, relaxamento muscular, papel como precursor de catecolaminas e redução da disfunção sexual e dos efeitos colaterais causados por drogas antipsicóticas.

A presente invenção refere-se também a um processo de preparação de uma composição farmacêutica composta de trigonelina ou seu(s) derivado(s) e 4-  
10 hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s), opcionalmente junto com o(s) excipiente(s), onde o processo é composto das etapas de:

- a) extração de uma solução transparente contendo trigonelina e 4-  
hidroxiisoleucina de uma fonte vegetal; e
- b) precipitação opcional de derivado(s) de trigonelina e 4-  
15 hidroxiisoleucina da solução transparente e obtenção da referida composição.

Em outra representação da presente invenção, a concentração de trigonelina ou seu(s) derivado(s) varia entre 30% e 90%, e a concentração de 4-hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s) varia entre 10% e 30%.

E em outra representação da presente invenção, o(s) excipiente(s) são selecionados  
20 em um grupo composto de agentes granuladores, agentes de ligação, agentes lubrificantes, agentes desintegrantes, agentes adoçantes, deslizantes, antiaderentes, agentes antiestáticos, surfactantes, antioxidantes, gomas, agentes de revestimento, agentes corantes, agentes aromatizantes, plastificantes, conservantes, agentes de suspensão, agentes emulsificantes e agentes de esferonização.

25 E em ainda uma outra representação da presente invenção, o(s) derivado(s) são

selecionados de um grupo composto de derivados de cloridrato, derivados de acetato, derivados de citrato, derivados de benzoato, derivados de sal e derivados de ácido, preferencialmente derivados de cloridrato.

Em uma outra representação da presente invenção, a solução transparente é extraída da planta *Trigonella foenum graecum* elou *Coffea arábica*, incluindo as etapas de:

- a. flocamento das sementes de *Trigonella* elou *Coffea arabica*;
- b. desengorduramento das sementes de *Trigonella* flocadas com uso de solvente hexano;
- 10 c. passagem de uma mistura solvente de álcool alifático e água pelas sementes flocadas para extrair um solvente que contém trigonelina e aminoácido(s);
- d. concentração a vácuo do solvente para obtenção de uma massa semissólida;
- e. dissolução da massa semissólida em água deionizada para obtenção de uma solução transparente;
- 15 f. passagem da solução transparente da etapa (e) por uma coluna de resina de troca iônica para reter os aminoácidos e a trigonelina;
- g. eluição da coluna e concentração do eluente para obter a massa resultante;
- h. secagem da solução transparente da massa resultante para obter um pó que flui livremente; e
- 20 i. dissolução do pó em um solvente, para obter a referida solução transparente contendo trigonelina e aminoácido(s).

Em uma outra representação da presente invenção, as sementes são flocadas em um tamanho preferencialmente de aproximadamente 2 mm de espessura.

Em uma outra representação da presente invenção, a mistura de solvente é composta de um álcool alifático e água na proporção de 1:9 a 9:1, preferencialmente

7:3.

Em ainda uma outra representação da presente invenção, o álcool alifático é o etanol.

Em uma outra representação da presente invenção, a coluna é eluída com solução  
5 aquosa ou alcoólica de amônia.

Em outra representação da presente invenção, o solvente é selecionado em um grupo composto de compostos aromáticos heterocíclicos, compostos alifáticos, cetonas, cianidas, álcoois, nitrilas, ésteres, éter e misturas de um ou mais destes.

E em uma outra representação da presente invenção, o solvente é o etanol.

10 Em outra representação da presente invenção, a concentração é feita em uma temperatura que varia de 40°C a 80 °C.

E em outra representação da presente invenção, o aminoácido é a 4-hidroxiisoleucina.

A presente invenção refere-se também ao uso de uma composição farmacêutica  
15 composta de trigonelina ou seu(s) derivado(s) e 4-hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s), opcionalmente junto com o(s) excipiente(s), na fabricação de um medicamento para controle de doenças relacionadas à dopamina em sujeitos com essa necessidade.

Em uma outra representação da presente invenção, o sujeito é animal, incluindo  
20 seres humanos.

A presente invenção refere-se também ao uso de uma composição farmacêutica composta de trigonelina ou seu(s) derivado(s) e 4-hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s), opcionalmente junto com o(s) excipiente(s), na fabricação de um medicamento para controle dos efeitos prejudiciais causados pela prolactina em um  
25 sujeito com essa necessidade.

Em uma outra representação da presente invenção, os efeitos prejudiciais causados pela prolactina são selecionados em um grupo composto de infertilidade, doença de ovário policístico e aumento da lactação.

5 E em outra representação da presente invenção, o sujeito é animal, incluindo seres humanos.

A presente invenção refere-se também ao uso de uma composição farmacêutica composta de trigonelina ou seu(s) derivado(s) e 4-hidroxiisoleucina ou seu(s) derivado(s), opcionalmente junto com o(s) excipiente(s), na fabricação de um medicamento para controlar os efeitos colaterais causados por antagonistas de  
10 receptor de dopamina em um sujeito com essa necessidade.

E em uma outra representação da presente invenção, os efeitos colaterais são distúrbios de movimento causados por bloqueio de receptor de dopamina por antagonistas de receptor de dopamina.

Em ainda outra representação da presente invenção, o sujeito é animal, incluindo  
15 seres humanos.

Uma representação da presente invenção refere-se ao uso de uma composição para a fabricação de um medicamento com atividades dopaminérgicas, composto de trigonelina, seus derivados, 4-hidroxiisoleucina, seus derivados, e opcionalmente com excipiente(s). A trigonelina pode ser derivada de fontes botânicas e animais.  
20 Esta composição é usada para elevar a concentração de dopamina no cérebro, melhorando assim as condições associadas a baixos níveis de dopamina, como mal de Parkinson, distúrbios de movimento, etc. Esta composição é usada para atividades relacionadas à inibição de prolactina, parar lactação, relaxamento muscular, diminuição da disfunção sexual, aumento do estado de alerta mental e  
25 outras funções relacionadas à dopamina. Outro aspecto desta representação é que

a composição com atividade dopaminérgica é um inibidor seletivo de monoamina oxidase B. Outro aspecto da presente invenção é que a composição com atividade dopaminérgica não tem nenhuma interação com substâncias que contêm tiramina, não elevando, assim, a pressão arterial quando o sujeito ingere materiais com altos  
5 níveis de tiramina.

Outra representação da presente invenção refere-se ao uso de uma composição para a fabricação de um medicamento com atividade dopaminérgica que é capaz de inibir os níveis de prolactina em um sujeito com essa necessidade. Um outro aspecto da presente representação refere-se ao uso da composição para o tratamento da  
10 doença de ovário policístico. E um outro aspecto da presente representação refere-se ao uso da composição para a fabricação de um medicamento para o tratamento de infertilidade. E ainda um outro aspecto da presente invenção é fabricar um medicamento para a regulação dos níveis de hormônios sexuais humanos.

Outra representação da presente invenção refere-se ao uso da composição com  
15 atividade dopaminérgica para a fabricação de um medicamento para minimizar os danos causados pelos antagonistas de receptor de dopamina, induzindo assim a imobilidade.

Outra representação da invenção refere-se a uma composição com atividade dopaminérgica e farmacêutica composta de trigonelina, derivados de trigonelina, 4-  
20 hidroxiiisoleucina, seus derivados e excipientes.

A composição da presente invenção composta de trigonelina ou seu(s) derivado(s) e 4-hidroxiiisoleucina ou seu(s) derivado(s), opcionalmente junto com o(s) excipiente(s) é no presente documento mencionada como droga de teste ou composto de teste ou  
composição de droga de teste na especificação.

25 A principal vantagem das presentes representações da presente invenção é que a

droga de teste é um inibidor de Monoamina Oxidase – B. Devido a esta seletividade, ela não provoca uma resposta com tiramina dietética, evitando assim a “reação de queijo”, que é um efeito colateral importante dos inibidores de MAO não-seletivos. Uma segunda vantagem é o fato de que esta composição com atividade  
5 dopaminérgica pode reduzir os efeitos colaterais das drogas antipsicóticas. E terceiro, esta composição pode também inibir a secreção de prolactina, o que é uma grande vantagem.

A presente invenção descreve em detalhe o procedimento para isolar e purificar um marcador químico de espécies botânicas como a *Trigonella foenum greacum* e a  
10 *Coffea arabica* (nome botânico). O marcador químico é o alcalóide trigonelina, que é extraído como seu cloridrato, acetato, citrato, sulfonato, mesilato, benzoato de hidriodeto ou um sal de um ácido tanto mineral como orgânico, porém, preferencialmente como cloridrato. Este extrato purificado é estudado por sua bioatividade em vários modelos animais clássicos. Um aspecto novo deste composto  
15 é que ele apresenta uma atividade semelhante à dopamina, como foi confirmado por vários experimentos animais específicos de acordo com protocolos aprovados. Assim, foi comprovado pela primeira vez, através da nossa invenção, que o composto trigonelina apresenta atividade dopaminérgica.

O breve sumário de uma representação é:

- 20 a. Sementes que contêm trigonelina, por exemplo, sementes de feno grego ou sementes de *Coffea arábica*, são flocadas para expor seu núcleo interno de maneira a garantir um desgorduramento eficaz, extração e processamento.
- b. Solvente de hexano é passado pelo leite de feno grego repetidamente, para que se consiga desgordurar o feno grego com eficácia. Esta operação não precisa  
25 ser realizada para as sementes de *Coffea Arabica*.

c. As sementes floçadas são colocadas em um filtro e uma mistura solvente composta de um álcool alifático e água são passadas pela camada, para obter-se uma extração eficaz da trigonelina e aminoácidos (4-hidroxiisoleucina), juntamente com saponina.

5 d. O solvente é concentrado a vácuo em temperaturas mais baixas, para garantir a integridade da massa, e a massa resultante é dissolvida em água deionizada, para obtenção da solução transparente.

e. A solução transparente obtida desta maneira é passada por uma resina de troca catiônica ácida forte em forma de gel para reter os aminoácidos e a trigonelina.

10 f. A coluna é lavada de todas as impurezas e cores com uso de água deionizada, e a coluna é eluída com uma solução aquosa ou solução alcoólica de amônia com potência de concentração 5N.

g. O componente eluído no eluído de solvente é concentrado a vácuo para remover a água e o solvente, e a massa resultante é dissolvida e filtrada para obter-se uma solução transparente.

h. A solução transparente obtida é seca com spray, obtendo-se um pó que flui livremente e que pode ser usado nessa forma.

i. O pó é redissolvido em álcool isopropílico ou álcool etílico para obtenção da solução transparente.

20 j. O extrato purificado é submetido à medição com HPLC para confirmação do ensaio.

Além disso, a solução alcoólica transparente pode opcionalmente ser submetida a um fluxo gasoso de cloreto de hidrogênio, para converter a trigonelina e a 4-hidroxiisoleucina em seus respectivos derivados de cloridrato.

25 Um extrato purificado do composto acima como trigonelina e/ou seu derivado e 4-

hidroxiisoleucina e/ou seus derivados é administrado a camundongos suíços albinos de acordo com um Protocolo de Haloperidol, o que induz sintomas de Parkinson. Este extrato reverteu estes sintomas de maneira dose-dependente, confirmando a atividade dopaminérgica ou semelhante à dopamina deste extrato.

- 5 Um extrato purificado do componente acima como trigonelina e/ou seu derivado e 4-hidroxiisoleucina e/ou seus derivados é administrado a camundongos suíços albinos, para examinar seu efeito no mecanismo de antagonismo da oxotremorina. Isto confirma uma leve atividade anticolinérgica, tornando o extrato eminentemente adequado para o tratamento do Parkinson.
- 10 O efeito da dopamina combinado ao efeito anticolinérgico leve é a melhor metodologia para o tratamento de distúrbios relacionados à dopamina, incluindo o mal de Parkinson. O Parkinson não surge apenas pelo esgotamento de dopamina, mas também é causado pelo desequilíbrio de dopamina e acetilcolina.

- A dopamina é um precursor da epinefrina e da norepinefrina. Portanto, este
- 15 composto pode aumentar a concentração de epinefrina e aumentar o estado de alerta mental e o desempenho. A dopamina é um neurotransmissor inibidor. Isto pode controlar os efeitos da acetilcolina. O extrato e composto propostos podem ser usados com a finalidade de relaxamento muscular em fisiologia do exercício.

- As substâncias dopaminérgicas reduzem os níveis do hormônio prolactina. A
- 20 prolactina está envolvida na disfunção sexual. Este composto pode ser usado para inibir a prolactina. A prolactina induz a lactação em mães que amamentam. As substâncias dopaminérgicas inibem a prolactina. Este composto pode ser usado para parar a lactação.

- Em outra representação da presente invenção, a composição com atividade
- 25 dopaminérgica é derivada de fontes botânicas.

1. Sementes de feno grego ou quaisquer outras sementes que contêm trigonelina, como as sementes de *Coffea arabica*, foram flocadas através de uma máquina floculadora de cilindro, em um tamanho de espessura que varia entre 1 mm a 4 mm. A exposição efetiva do núcleo interno foi obtida flocando-se até um  
5 tamanho preferencial de 2 mm de espessura. As sementes flocadas foram colocadas em um extrator equipado com filtro de fundo de tamanho de malha adequado, preferencialmente de malha 100, para garantir que a farinha não consiga movimentar-se juntamente com o solvente. É permitido que o hexano passe pela camada de sementes colocadas.
- 10 2. O solvente filtrado é reciclado de maneira eficiente por um período de 8 a 10 horas, de maneira que a farinha de feno grego resultante fique livre de óleos e lipídios. Este procedimento de deslipidificação não precisa ser realizado com as sementes de *Coffea arabica*.
3. A farinha extraída do hexano é re-extraída com uma mistura solvente  
15 composta de um álcool alifático aquoso em uma proporção de 1:9 a 9:1, preferivelmente 7:3 como solvente. No caso das sementes de *Coffea arabica*, o solvente de álcool pode ser reduzido até apresentar uma composição mínima de álcool, por exemplo, nove partes de água para uma parte de álcool. O referido álcool pode ser álcool metílico, álcool etílico, isopropanol e preferencialmente etanol como  
20 solvente alcoólico. A mistura aquosa de álcool é passada de cima até embaixo pela camada de feno grego no filtro. O processo de reciclagem do solvente continua por um período de tempo variando entre 8 horas e 10 horas, preferivelmente 8 horas, em temperatura ambiente. O extrato transparente do fundo do filtro é inspecionado visualmente quanto a eventuais partículas suspensas, e refiltrado se necessário.
- 25 4. O filtrado transparente é concentrado a vácuo a uma temperatura que varia

entre 50°C e 75°C, preferivelmente a 55°C, em uma massa pastosa, e o solvente é recuperado. A pasta é redissolvida em água deionizada para obtenção de uma solução transparente composta de aproximadamente 5% de conteúdo sólido.

5. A solução transparente é passada por uma coluna de resina de troca iônica composta de um ânion de ácido forte em forma de gel e eluída com uma solução de amônia aquosa de 5N. A coluna também pode ser eluída com uma solução de amônia alcoólica aquosa, preferivelmente etanol, isopropanol ou metanol, na proporção de 1:1.

6. A solução dessorvida é concentrada a vácuo a 50% de teor sólido, e seca com spray em um secador por spray de co-corrente para pulverizar. Opcionalmente, o pó obtido da maneira acima é dissolvido em álcool etílico ou álcool isopropílico na proporção de 1:20 de pó para álcool, e então é filtrado.

7. Opcionalmente, o filtrado transparente é resfriado à baixa temperatura entre 0°C e 5°C, preferivelmente a 0°C, e um fluxo seco de gás cloreto de hidrogênio é passado por ele para precipitar a trigonelina e a 4-hidroxiisoleucina como seus respectivos derivados cloridratos. Os derivados precipitados são filtrados e lavados de impurezas e secos a vácuo entre 60°C e 90°C.

A invenção é ainda elaborada com ajuda dos exemplos a seguir. No entanto, estes exemplos não devem ser interpretados como limitantes do escopo da invenção.

#### Exemplo 1:

1000 gramas de sementes de feno grego com teor de umidade abaixo de 5% foram flocados em uma flocadora de cilindro a uma espessura de 2 mm. O material flocado é colocado em uma coluna com altura de leito de 300 mm. 5 litros de hexano foram passados pela camada de feno grego e o eluente coletado do fundo é reciclado pela camada de feno grego por um período de 10 horas a 35°C. Após 10 horas, a

camada de feno grego teve o hexano drenado. Uma mistura solvente (8 litros) composta de álcool isopropílico e água na proporção de 4:1 foi passada pela camada por um período de 8 horas a 35°C por reciclagem do eluente. Após 8 horas, o leito de feno grego teve os extratos drenados e todos os extratos coletados foram  
5 concentrados em uma massa semissólida a vácuo, a 50°C.

A massa concentrada é redissolvida em 5 litros de água deionizada, para obtenção de uma solução transparente. A solução aquosa transparente foi passada por uma coluna contendo 400 ml de resina tipo gel de troca catiônica ácida forte, por 2 horas. Uma CCD para detectar a ausência de trigonelina verificou o eluente da coluna  
10 usando um sistema composto de n-butanol: ácido acético: água na proporção de 12: 8: 4 como fase móvel na placa pré-revestida de sílica gel F254 (1.05554.007) e observação sob UV 254nm. Após a saturação da coluna, o leito de resina foi lavado das cores e impurezas aderentes com uso de 4 litros de água deionizada. A coluna é dessorvida usando-se 800 ml de amônia aquosa de potência 5N, em uma proporção  
15 de 400 ml por hora. A mistura eluída é concentrada a vácuo a 45°C em uma massa semissólida.

A massa seca é redissolvida em 150 ml de água deionizada e tem os insolúveis filtrados. A solução é concentrada a vácuo a 50°C em um teor sólido de 20% e seca com spray em uma secadora com spray de ar quente indireto de co-corrente, sob as  
20 seguintes condições:

Temperatura de entrada: 160°C

Temperatura de saída: 80°C

RPM do Atomizador: 12000

O resultado é 9 gms. (A HPLC revelou 25% de trigonelina e 35% de aminoácidos)

25 O material acima é redissolvido em 250 ml de álcool etílico, filtrado em papel filtro

41Whatmann e resfriado a 0°C. Nessa temperatura um fluxo seco de gás cloreto de hidrogênio é passado através dele para precipitar o cloridrato de trigonelina. O precipitado foi filtrado em papel filtro e lavado com álcool etílico frio e seco a vácuo a 60°C.

5 Exemplo 2:

1000 gramas de sementes de feno grego com teor de umidade abaixo de 5% foram flocados em uma flocadora de cilindro a uma espessura de 2 mm. O material flocado é colocado em uma coluna com altura de leito de 300 mm. 5 litros de hexano foram passados pela camada de feno grego e o eluente coletado do fundo é reciclado pela  
10 camada de feno grego por um período de 10 horas a 35°C. Após 10 horas, a camada de feno grego teve o hexano drenado. Uma mistura solvente (8 litros) composta de álcool isopropil e água na proporção de 4:1 foi passada pela camada por um período de 8 horas a 35°C por reciclagem do eluente. Após 8 horas, o leito de feno grego tem os extratos drenados e todos os extratos coletados foram  
15 concentrados em uma massa semissólida a vácuo, a 50°C.

A massa concentrada é redissolvida em 5 litros de água deionizada, para obtenção de uma solução transparente. A solução aquosa transparente foi passada por uma coluna contendo 400 ml de resina tipo gel de troca catiônica ácida forte, por 2 horas. Uma CCD para detectar a ausência de trigonelina verificou o eluente da coluna  
20 usando um sistema composto de n-butanol: ácido acético: água na proporção de 12: 8: 4 como fase móvel na placa pré-revestida de sílica gel F254 (1.05554.007) e observação sob UV 254nm. Após a saturação da coluna, o leito de resina foi lavado das cores e impurezas aderentes com uso de 4 litros de água deionizada. A coluna é  
25 dessorvida usando-se 800 ml de amônia aquosa de potência 5N, em uma proporção de 400 ml por hora. A mistura eluída é concentrada a vácuo a 45°C em uma massa

semissólida.

A massa seca é redissolvida em 150 ml de água deionizada e tem os insolúveis filtrados. A solução é concentrada a vácuo a 50°C em um teor sólido de 20% e seca com spray em uma secadora com spray de ar quente indireto de co-corrente, sob as

5 seguintes condições:

Temperatura de entrada: 160°C

Temperatura de saída: 80°C

RPM do Atomizador: 12000

O resultado é 9gms. (A HPLC revelou 35% de trigonelina e 20% de 4-  
10 hidroxiiisoleucina)

Exemplo 3:

1000 gramas de sementes de feno grego com teor de umidade abaixo de 5% foram  
flocados em uma flocadora de cilindro a uma espessura de 2 mm. O material flocado  
é colocado em uma coluna com altura de leito de 300 mm. 5 litros de hexano foram  
15 passados pela camada de feno grego e o eluente coletado do fundo é reciclado pela  
camada de feno grego por um período de 10 horas a 35°C. Após 10 horas, a  
camada de feno grego teve o hexano drenado. Uma mistura solvente (8 litros)  
composta de álcool etílico e água na proporção de 3:5:1 foi passada pela camada  
por um período de 8 horas a 35°C por reciclagem do eluente. Após 8 horas, o leito  
20 de feno grego tem os extratos drenados e todos os extratos coletados foram  
concentrados em uma massa semissólida a vácuo, a 50°C.

A massa concentrada é redissolvida em 5 litros de água deionizada, para obtenção  
de uma solução transparente. A solução aquosa transparente foi passada por uma  
coluna contendo 400 ml de resina tipo gel de troca catiônica ácida forte, por 2 horas.

25 Uma CCD para detectar a ausência de trigonelina verificou o eluente da coluna

usando um sistema composto de n-butanol: ácido acético: água na proporção de 12: 8: 4 como fase móvel na placa pré-revestida de sílica gel F254 (1.05554.007) e observação sob UV 254nm. Após a saturação da coluna, o leito de resina foi lavado das cores e impurezas aderentes com uso de 4 litros de água deionizada. A coluna é  
5 dessorvida usando-se 800 ml de amônia aquosa de potência 5N, em uma proporção de 400 ml por hora. A mistura eluída é concentrada a vácuo a 45°C em uma massa semissólida.

A massa seca é redissolvida em 150 ml de água deionizada e tem os insolúveis filtrados. A solução é concentrada a vácuo a 50°C em um teor sólido de 20% e seca  
10 com spray em uma secadora com spray de ar quente indireto de co-corrente, sob as seguintes condições:

Temperatura de entrada: 160°C

Temperatura de saída: 80°C

RPM do Atomizador: 12000

15 O resultado é 10gms. (A HPLC revelou 35% de trigonelina e 18% de aminoácido 4-hidroxiisoleucina)

O material acima é redissolvido em 250 ml de álcool etílico, filtrado por papel filtro 41Whatmann e resfriado a 0°C. Um fluxo seco de gás cloreto de hidrogênio é passado através dele para precipitar o cloridrato de trigonelina. O precipitado foi  
20 filtrado em papel filtro e lavado com álcool etílico frio e seco a vácuo a 60°C.

Exemplo 4:

1000 gramas de sementes de *Coffea Arábica* verde com teor de umidade abaixo de 15% foram flocados em uma flocadora de cilindro a uma espessura de 2 mm. O material flocado é colocado em uma coluna com altura de leito de 500 mm. Uma  
25 mistura solvente (8 litros) composta de água e álcool etílico na proporção de 9:1 foi

passada pela camada por um período de 8 horas a 35°C por reciclagem do eluente. Após 8 horas, o leito de *Coffea Arabica* tem os extratos drenados e todos os extratos coletados foram concentrados em uma massa semissólida a vácuo, a 50°C.

A massa concentrada é redissolvida em 5 litros de água deionizada, para obtenção de uma solução transparente. A solução aquosa transparente foi passada por uma  
5 coluna contendo 400 ml de resina tipo gel de troca catiônica ácida forte, por 2 horas. Uma CCD para detectar a ausência de trigonelina verificou o eluente da coluna usando um sistema composto de n-butanol: ácido acético: água na proporção de 12: 8: 4 como fase móvel na placa pré-revestida de sílica gel F254 (1.05554.007) e  
10 observação sob UV 254nm. Após a saturação da coluna, o leito de resina foi lavado das cores e impurezas aderentes com uso de 4 litros de água deionizada. A coluna é dessorvida usando-se 800 ml de amônia aquosa de potência 5N, em uma proporção de 400 ml por hora. A mistura eluída é concentrada a vácuo a 45°C em uma massa semissólida.

15 A massa seca é redissolvida em 150 ml de água deionizada tem os insolúveis filtrados. A solução é concentrada a vácuo a 50°C em um teor sólido de 20% e seca com spray em uma secadora com spray de ar quente indireto de co-corrente, sob as seguintes condições:

Temperatura de entrada: 160°C

20 Temperatura de saída: 80°C

RPM do Atomizador: 12000

O resultado é 5 gramas. (A HPLC revelou 60% de trigonelina e aminoácidos restantes).

O material acima é redissolvido em 200 ml de álcool etílico, filtrado por papel filtro  
25 41Whatmann e resfriado a 0°C. Um fluxo seco de gás cloreto de hidrogênio é

passado através dele para precipitar o cloridrato de trigonelina. O precipitado foi filtrado em papel filtro e lavado com álcool etílico frio e seco a vácuo a 60°C.

Exemplo 5:

1000 gramas de sementes de Coffea Arabica verde sem pergaminho são  
5 pulverizados em um moinho reversível a 100%, passando por um tamanho de malha 20. As sementes quebradas são fervidas com 6 litros de água deionizada a 95 a 100°C por 4 horas e têm todos os insolúveis filtrados pelo tecido do filtro. A solução transparente é resfriada à temperatura ambiente e passada por uma coluna de resina de troca iônica contendo 500 ml de resina de troca catiônica ácida forte  
10 regenerada, por um período de 3 horas. O eluente do fundo foi monitorado quanto à ausência de trigonelina usando-se um sistema CCD composto de n-butanol: ácido acético: água, na proporção de 10: 8: 5, e visualização por UV a 254 nm.

A coluna foi lavada de todas as cores e impurezas usando-se 5 litros de água desmaterializada. A coluna é eluída com 600 ml de uma solução com amônia a 6% e  
15 verificada quanto à eluição de conclusão usando-se o sistema CCD mencionado anteriormente. O líquido eluído é concentrado a 50°C a vácuo, em uma pasta. A pasta é triturada com 100 ml de gás ácido cloridrato 20% em álcool isopropílico a 75°C por 3 horas, e resfriado à temperatura ambiente. O precipitado resultante é filtrado e tem as cores lavadas com 500 ml de álcool isopropílico. O sólido é seco a  
20 80°C a vácuo, para obtenção de 10 gramas de pó que flui livremente.

Os exemplos a seguir foram conduzidos com a nova composição composta de trigonelina e 4 HI, bem como do derivado de trigonelina (cloridrato) e derivado de 4 HI (cloridrato).

Exemplo 6: Catalepsia induzida por haloperidol em camundongos.

25 O haloperidol é um agente neuroléptico que bloqueia o receptor de dopamina D2 no

cérebro. Isto precipita os efeitos colaterais extrapiramidais que podem ser medidos pelo “Teste de Barra para catalepsia em camundongos”. A catalepsia em camundongos é definida como uma falha em corrigir uma postura incomum imposta externamente por um período de tempo prolongado. Esta catalepsia em camundongos é comparável à acinesia, rigidez muscular e tremores observados em sujeitos com mal de Parkinson. A catalepsia induzida por haloperidol pode ser revertida por drogas dopaminérgicas que fornecem dopamina ao estriado do cérebro, pois elas aumentam o antagonismo competitivo.

Procedimento: São utilizados camundongos suíços albinos de ambos os sexos com peso 23-28 g. A catalepsia foi induzida por haloperidol (0.5 mg/kg i.p.) e avaliada por teste de barra até 3 horas. Seis animais foram dosados com a salina, droga de teste e o padrão intraperitonealmente. Os animais foram colocados em caixas plásticas translúcidas com uma cavilha de madeira encaixada horizontalmente 2,5 cm a partir do piso da caixa. Aos animais é permitido adaptar-se à caixa por 2 minutos. Depois, cada animal é pego suavemente pelos ombros e por baixo das patas dianteiras e colocado cuidadosamente sobre a cavilha. É determinado quanto tempo foi gasto com pelo menos uma pata dianteira na barra. Quando o animal remove suas patas, o tempo é registrado e os camundongos são reposicionados na barra. São conduzidos três ensaios para cada animal a 30, 60, 120 e 360 minutos, com 6 animais em cada grupo.

A droga de teste demonstrou resposta dose-dependente na redução da catalepsia (Fig. 1). Os efeitos da droga padrão L – Dopa em uma dosagem de 10 mg/kg foram determinados como mais eficazes que os da droga de teste em uma dosagem de 100 mg/kg. Apesar desta diferença ser significativa, a droga de teste comprovou apresentar ação rápida e estar isenta da ação “ON-OFF” presente nas drogas

padrão. E também, a droga padrão demonstrou uma menor redução da catalepsia após o efeito inicial sobre a catalepsia. Isto confirma a ação dopaminérgica da droga de teste (Fig. 1). Assim, pode ser observado que a droga de teste está revertendo os sintomas do Parkinson por haloperidol.

- 5 A reversão da catalepsia induzida por haloperidol confirma a capacidade da composição da droga de teste de minimizar os efeitos colaterais causados pelo haloperidol, que é um antagonista do receptor de dopamina. Assim, isto demonstra que a droga é um agente dopaminérgico que pode ser usado para minimizar os efeitos de antagonistas de receptor de dopamina, inclusive drogas antipsicóticas.

10 Exemplo 7: Antagonismo de Oxotremorina

A oxotremorina é uma droga colinérgica que é um agonista muscarínico e induz sinais semelhantes ao parkinsonismo, como por exemplo, tremores, ataxia, espasticidade, salivação, lacrimejamento e hipotermia. A oxotremorina é uma droga colinérgica, que induz tremores excessivos em camundongos. Se uma droga estiver  
15 apresentando uma propriedade anticolinérgica, como a atropina, os tremores serão reduzidos.

Procedimento: São usados grupos de 6-10 camundongos NMRI machos com peso de 18-22 g. Eles são dosados oralmente com o composto de teste ou o padrão (5 mg/kg de mesilato de benezatropina) 1 hora antes da administração de 0,5 mg/kg de  
20 oxotremorina. O tremor recebe um escore após a dosagem de oxotremorina em períodos de 5 minutos por 1 hora.

Após a administração de 0,5 mg/kg de oxotremorina, os tremores começaram dentro de 15 minutos e se mantiveram por 30 minutos.

Parâmetros:

|                  |                                                                      |
|------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Escore de Tremor | Salivação e Lacrimejamento 30 minutos após a injeção de oxotremorina |
|------------------|----------------------------------------------------------------------|

|         |   |         |   |
|---------|---|---------|---|
| Ausente | 0 | Ausente | 0 |
| Leve    | 1 | Leve    | 1 |
| Médio   | 2 | Médio   | 2 |
| Grave   | 3 | Grave   | 3 |

Nº de animais usados em cada grupo n = 6

#### Escore de Tremor

| Categoria                                                 | Escore de tremor 5 minutos | Escore de tremor 15 minutos | Escore de tremor 30 minutos | Escore de tremor 45 minutos |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Grupo de controle somente oxotremorina n = 6              | 3,0                        | 2,8                         | 2,7                         | 2,6                         |
| Grupo do composto de teste 30 mg/kg e oxitremorina n = 6  | 2,7                        | 2,6                         | 2,5                         | 2,5                         |
| Grupo do composto de teste 100 mg/kg e oxitremorina n = 6 | 1,6                        | 1,6                         | 1,8                         | 1,9                         |
| Grupo do composto de teste 200 mg/kg e oxitremorina n = 6 | 1,6                        | 1,6                         | 1,7                         | 1,6                         |
| Atropina controle positivo 5 mg/kg e oxitremorina n = 6   | 0,9                        | 0,9                         | 1,0                         | 1,3                         |

O composto de teste demonstrou atividade significativa, reduzindo o escore de tremor com a dose de 100 mg/kg e a de 200 mg/kg. Esta atividade é consistente e é mantida por até 45 minutos. A atividade com 30 mg/kg é baixa. A atropina controle positivo apresenta atividade de teste, mas diminui com o tempo. Assim, a droga de teste está revertendo os sintomas de Parkinson por atividade anticolinérgica leve.

#### Escore de Salivação e Lacrimejamento

| Categoria                               | Escore de salivação com 30 minutos | Escore de lacrimejamento com 30 minutos |
|-----------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|
| Grupo de controle de oxitremorina n = 6 | 3,0                                | 2,9                                     |
| Composto de teste com 30 mg/kg          | 2,5                                | 2,6                                     |
| Composto de teste com 100 mg/kg         | 1,6                                | 1,7                                     |
| Atropina                                | 0,8                                | 0,6                                     |

O composto de teste demonstrou redução do escore de salivação. No entanto, ele

não é tão poderoso como a atropina, indicando assim um efeito anticolinérgico leve.

O lacrimejamento também é reduzido. No entanto, não é tão poderoso como a

atropina.

A atropina 1 mg/kg e a droga de teste a 100, 200 e 400 mg/kg causam uma redução significativa da gravidade dos tremores (Fig. 2) e são insignificantes na dose de 30 mg/kg. A droga demonstra efeito máximo com 30 minutos e começa a reverter o  
5 efeito após 45 minutos. Assim, a droga de teste possui a propriedade anticolinérgica em doses muito altas.

#### Exemplo 8: Modelo de 6-Hidroxidopamina

A 6-Hidroxidopamina (6-OHDA) é uma neurotoxina que causa uma lesão unilateral da via nigroestriatal dopaminérgica que induz hipersensibilidade do receptor  
10 dopaminérgico pós-sináptico no estriado do lado lesionado. Um composto de ação indireta como a anfetamina é administrado aos camundongos e eles viram na direção do lado lesionado (ipsilateralmente), de maneira oposta a quando uma droga dopaminérgica de ação direta é administrada, a qual faz com que eles se virem contralateralmente. Portanto, este teste pode ser usado para o estudo da função  
15 central da dopamina e avaliação de antagonistas e agonistas de dopamina, particularmente a atividade de novas drogas anti-parkinsonianas. Este teste claramente distingue drogas com atividade predominantemente agonista de receptor de dopamina das com atividade predominantemente de liberação de dopamina da droga.

20 Procedimento: São usados camundongos Wistar machos com peso de 200-250 gramas no momento da cirurgia. Eles são abrigados individualmente em um ambiente controlado com acesso livre a alimento e água. Os animais são anestesiados com pentobarbital sódico. A cabeça é colocada em um dispositivo estereotáxico (DKI 900) e posicionada de acordo com o Atlas de König e Klippel.  
25 Depois é feito um corte sagital na pele do crânio, e um furo de 2 mm de largura é

feito com um trépano elétrico. São tomadas precauções para não se lesionar as meninges. Uma cânula de aço inoxidável de bitola 30 conectada a uma seringa Hamilton é direcionada à zona compacta anterior da substância nigra (coordenadas anterior 1,88 mm, lateral 2,0 mm e dorso-ventral – 8,2 mm do zero do instrumento).

- 5 Um total de 8 µg de 6-HAD em 4 y/l de salina é injetado em uma proporção de 1 y/l/min. Depois da injeção intracraniana, a incisão é fechada.

O animal tem várias semanas para recuperação e para o desenvolvimento da lesão.

Esferas de plástico opaco construídas especialmente fixadas ao equipamento de programação de estado sólido servem como câmaras de teste. O número de

- 10 rotações totais, sejam ipsilaterais ou contralaterais à lesão, é registrado em um contador de impressão automática a cada 15 minutos por uma ou duas horas de sessões de teste. Para determinar os valores de controle para rotação ipsilateral, cada sujeito recebe 2,5 mg/kg de anfetamina e é imediatamente colocado na câmara de circulação por 2 horas. Os valores de controle para circulação contralateral são
- 15 determinados injetando-se apomorfina a 1 mg/kg s.c. e registrando-se a circulação do rato por uma hora. Os compostos de teste são dados i.p. ou s.c. e os animais são colocados nas câmaras de circulação. A circulação é registrada por um período de 1 hora. Este experimento é conduzido em 30 animais e a média é representada na tabela.

| Droga e Dosagem            | Rotação Contralateral | Rotação Ipsilateral |
|----------------------------|-----------------------|---------------------|
| Água Esterilizada          | 1                     | 0,33                |
| Droga de Teste (10 mg/kg)  | 0,67                  | 5,33                |
| Droga de Teste (30 mg/kg)  | 0,83                  | 30,67               |
| Droga de Teste (100 mg/kg) | 0,35                  | 10,4                |
| Apomorfina (0,3 mg/kg)     | 169,33                | 0,67                |
| L-Dopa (10 mg/kg)          | 45,67                 | 0,83                |

- 20 A droga de teste induziu rotações ipsilaterais significativas com a dose de 30 mg /kg ( $P < 0,001$ ) e 10mg/kg ( $P < 0,05$ ). Este teste simula o esgotamento de dopamina, e consequentemente, o mal de Parkinson. Os compostos anti-Parkinson podem ter

rotação contralateral ou ipsilateral. Drogas como a anfetamina induzem rotação ipsilateral, enquanto drogas como L – Dopa, apomorfina, bromocriptina induzem rotação contralateral. Inibidores de monoamina oxidase B como a selegilina induzem rotação ipsilateral. Inibidores de COMT induzem rotação contralateral.

- 5 A droga de teste comporta-se como a anfetamina ou inibidora de monoamina oxidase (MAO-B). Assim, a droga de teste pode ter uma propriedade de liberação de dopamina que é significativa nestas doses, quando comparada ao controle.

Este modelo é importante para determinar se um composto é dopaminérgico ou se atua nos receptores de dopamina. A rotação ipsilateral com o composto de teste  
10 demonstra sua atividade dopaminérgica. Diferentemente da atual classe de drogas que apresentam rotação contralateral, a droga de teste é um agente dopaminérgico e não um agonista de receptor.

O experimento comprova a atividade dopaminérgica exclusiva da droga de teste. Assim, esta composição dopaminérgica pode encontrar aplicações relacionadas ao  
15 aumento dos níveis de dopamina. Aumentos elevados de dopamina têm efeito inibitório nos níveis de prolactina. Níveis elevados de prolactina são uma das causas de SOP e infertilidade. Este composto dopaminérgico inibe os níveis de prolactina aumentando os níveis de dopamina.

Este composto dopaminérgico também encontra aplicações como relaxante  
20 muscular.

Exemplo 9: Testando os efeitos da droga de teste em camundongos tratados com MPTP

Este teste determina a extensão do efeito sobre a atividade locomotora de ratos tratados com MPTP (metilfeniltetrapiridina) quando eles são pré-tratados e pós-  
25 tratados com a droga de teste.

Quando a MPTP é administrada pela rota sistêmica, ela causa danos provisórios da função do sistema de dopamina. Este teste ajuda a determinar a patofisiologia de processos neurodegenerativos, bem como os efeitos de agentes neurotróficos e neuroprotetores.

- 5 A MPTP reduz significativamente a atividade locomotora dos camundongos. A eficiência da droga de teste é medida com base no aumento da porcentagem da atividade motora nos camundongos tratados com MPTP.

A atividade locomotora é medida em termos de:

1. Atividade motora espontânea

| Tratamento                        | Média $\pm$ SEM                     | % de Aumento |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| Não Tratados                      | 868,166 $\pm$ 17,377                | -            |
| MPTP                              | 290,166 $\pm$ 18,679 <sup>###</sup> | -            |
| Droga de Teste (Pré): profilática | 564,166 $\pm$ 24,106 <sup>***</sup> | 94,43%       |
| Droga de Teste (Pós): terapêutica | 280,500 $\pm$ 23,891 <sup>ns</sup>  | -3,33%       |

- 10 O pré-tratamento dos camundongos com a droga de teste reduziu significativamente o efeito da MPTP. Apesar do pré-tratamento ter dado bons resultados, o tratamento dos camundongos com a droga de teste, após o tratamento com MPTP não demonstrou um aumento na atividade motora.

2. Número de quadrados cruzados em um campo aberto

| Tratamento                        | Média $\pm$ SEM                     | % de Aumento |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| Não Tratados                      | 465,500 $\pm$ 18,005                | -            |
| MPTP                              | 122,333 $\pm$ 8,151 <sup>###</sup>  | -            |
| Droga de Teste (Pré): profilática | 250,166 $\pm$ 12,908 <sup>***</sup> | 104,49%      |
| Droga de Teste (Pós): terapêutica | 143,166 $\pm$ 12,475 <sup>ns</sup>  | 17,03 %      |

- 15 O pré-tratamento com a droga de teste aumentou drasticamente o número de quadrados cruzados pelos camundongos, enquanto o pós-tratamento com a droga de teste não apresentou um aumento muito significativo.

3. Distância total percorrida em um campo aberto

| Tratamento   | Média $\pm$ SEM      | % de Aumento |
|--------------|----------------------|--------------|
| Não Tratados | 698,250 $\pm$ 27,008 | -            |

|                                   |                               |         |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------|
| MPTP                              | 183,500±12,227 <sup>###</sup> | -       |
| Droga de Teste (Pré): profilática | 375,250±19,363 <sup>***</sup> | 104,49% |
| Droga de Teste (Pós): terapêutica | 214,750±18,713 <sup>ns</sup>  | 17,03 % |

O pré-tratamento com a droga de teste aumentou drasticamente a distância percorrida pelos camundongos, enquanto o pós-tratamento com a droga de teste não demonstrou um aumento muito significativo.

#### 4. Tempo de movimento total em um campo aberto

| Tratamento                        | Média ± SEM    | % de Aumento |
|-----------------------------------|----------------|--------------|
| Não Tratados                      | 233,420±7,322  | -            |
| MPTP                              | 217,330±8,979  | -            |
| Droga de Teste (Pré): profilática | 235,350±9,001  | 8,29 %       |
| Droga de Teste (Pós): terapêutica | 242,790±13,503 | 11,71 %      |

- 5 Não foi observada nenhuma alteração significativa de tempo durante o pré/pós-tratamento com a droga de teste nos camundongos tratados com MPTP.

#### 5. Velocidade média em um campo aberto

| Tratamento                        | Média ± SEM                | % de Aumento |
|-----------------------------------|----------------------------|--------------|
| Não Tratados                      | 2,999±0,124                | -            |
| MPTP                              | 0,846±0,051                | -            |
| Droga de Teste (Pré): profilática | 1,595±0,059 <sup>***</sup> | 88,53%       |
| Droga de Teste (Pós): terapêutica | 0,890±0,079 <sup>ns</sup>  | 5,2 %        |

- O pré-tratamento dos camundongos com a droga de teste aumentou significativamente a velocidade média dos camundongos, enquanto o pós-tratamento não demonstrou nenhum aumento na velocidade.

Assim, de acordo com os experimentos acima, observa-se que a composição preparada pelo processo mencionado acima apresenta atividade dopaminérgica potente, e é uma inibidora de MAO. Esta dosagem ideal da droga não apresenta atividade anticolinérgica, que é observada em doses muito altas da droga.

#### 15 Exemplo 10: Efeito da droga de teste sobre a Potencialização de Tiramina

Os inibidores de MAO não seletivos, quando utilizados como drogas neuropsiquiátricas, causam uma condição denominada potencialização de tiramina.

A tiramina é um aminoácido que é precursor da noradrenalina monoamina. A monoamina oxidase-A (MAO-A) é uma enzima que impede a conversão de tiramina em noradrenalina. Assim, na presença de drogas que atuam como inibidores de MAO-A, os níveis de noradrenalina são altos. Os alimentos mais fermentados, como  
5 queijo, vinho, etc., possuem uma alta porcentagem de tiramina. Assim, quando alimentos como estes são ingeridos por um sujeito que está consumindo inibidores de MAO-A, ocorre um surto repentino no nível de tiramina, e subseqüentemente, o nível de noradrenalina também se eleva. Este aumento repentino do nível de noradrenalina aumenta drasticamente a pressão arterial, e pode levar a  
10 consequências fatais.

O teste de potencialização de tiramina é conduzido para determinar a seletividade da droga de teste para MAO-A/B. Para uma determinação precisa deste teste, o estudo foi realizado em um ambiente agudo e crônico da droga.

#### Estudo Agudo:

15 No estudo agudo, os ratos Wistar machos (n=5) foram anestesiados com a injeção de uma solução de uretano (1,25 g/kg, i.p.). A temperatura corporal foi mantida em 37°C e a traquéia foi canulada para manter as vias aéreas. (Pressão arterial) Instrumentos foram inseridos nas cânulas na artéria carótida esquerda e veia jugular, para monitoramento de pressão arterial (PA) e administração da droga,  
20 respectivamente. O cateter arterial foi conectado ao transdutor de pressão para medir a pressão arterial, usando-se sistemas de registro fisiológico de quatro canais. Os efeitos da droga de teste (30 mg/kg p.o.) na tiramina (5mg/kg i.v.) foram registrados (Fig. 3).

O estudo conduzido tem 3 grupos:

25 Grupo 1: Normal

Grupo 2: Tiramina + Droga de Teste

Grupo 3: Somente tiramina

Estudo Crônico:

Os ratos Wistar machos (n=5) receberam a droga de teste (30 mg/kg p.o.) por um  
5 mês. A temperatura corporal foi mantida a 37°C, e a traquéia foi canulada para  
manter as vias aéreas. Instrumentos foram inseridos nas cânulas na artéria carótida  
esquerda e veia jugular, para monitoramento de pressão arterial (PA) e  
administração da droga, respectivamente. O cateter arterial foi conectado ao  
transdutor de pressão para medir a pressão arterial, usando-se sistemas de registro  
10 fisiológico de quatro canais. Os efeitos da droga de teste (30 mg/kg p.o.) na tiramina  
(5mg/kg i.v.) foram registrados (Fig. 4).

O estudo conduzido tem 3 grupos:

Grupo 1: Normal

Grupo 2: Tiramina + Droga de Teste

15 Grupo 3: Somente tiramina

Tanto no estudo agudo como no crônico, a droga de teste não demonstrou nenhuma  
elevação da pressão arterial, estabelecendo assim que estes não são inibidores de  
MAO-A. A tiramina causa uma leve elevação na pressão arterial, a atual classe de  
MAOI em geral causa uma elevação drástica da pressão arterial (potencialização da  
20 tiramina). Assim, com base nos gráficos observados no estudo agudo e crônico, a  
droga de teste não potencializa uma elevação da pressão arterial.

Portanto, a droga de teste é considerada um inibidor de MAO-B, que não causa  
potencialização de tiramina e não tem nenhuma interação com a tiramina ingerida na  
alimentação da dieta. Esta é uma grande vantagem da droga de teste em relação à  
25 classe de drogas existente.

### Exemplo 11: Avaliação de um ensaio de enzima da droga de teste

As curvas de inibição deste experimento são mostradas na Fig. 5. Estes ensaios enzimáticos foram realizados de acordo com as referências:

- Youdim MB and Finberg JP (1991)

5 New directions in monoamine oxidase A and B selective inhibitors and substrates. *Biochem Pharmacol.* 41(2): 155 – 162

- Urban P, Andersen JK, Hsu HP and Pompon D (1991)

Comparative membrane locations and activities of human monoamine oxidases expressed in yeast. *FEBS Lett.* 286(1-2): 142 -146.

10 Este experimento mede a capacidade da composição F-1 da droga de teste na inibição da enzima monoamina oxidase. As MAO são enzimas que catalisam a oxidação de monoaminas. Em humanos, existem dois tipos de MAO – MAO A e MAO B. Ambas estas enzimas são encontradas nos neurônios e astróglia, bem como fora do SNC.

15 Fora do SNC as MAO são encontradas:

MAO-A: Fígado, trato gastrintestinal e placenta

MAO-B: Plaquetas

Ambas as MAO são vitais também para a desativação de neurotransmissores monoaminérgicos, exibindo diferentes especificidades para tanto.

20 • MAO-A: Destruição de serotonina, norepinefrina (noradrenalina) e epinefrina (adrenalina).

- MAO-B: Destruição de fenetilamina.

Ambas as formas de MAO destroem a dopamina.

As presentes classes de inibidores de MAO em geral apresentam interação com

25 alimentos que têm altos níveis de tiramina, como queijos, alimentos em conserva,

chocolates, cerveja, vinho e determinadas carnes. A interação da tiramina com os MAOI pode causar uma elevação perigosamente alta da pressão arterial, a qual pode levar a um AVC.

5 As curvas de resposta que ilustram a inibição seletiva de MAO-B pelo composto de teste são mostradas na Fig. 5. Este gráfico ilustra a inibição de MAO-B pela droga de teste, a qual é bastante útil no tratamento de doenças relacionadas à dopamina, inclusive o mal de Parkinson.

O experimento de potencialização de tiramina conduzido no Exemplo 10 demonstra que a droga de teste não apresenta um efeito de elevação na pressão arterial, sendo  
10 portanto segura para uso em um sujeito com essa necessidade.

#### EXEMPLO 12:

Para doses em humanos

- 1) Para aplicação terapêutica do controle do mal de Parkinson, uma dose humana de 0,5 mg por kg a 20 mg por kg, uma vez ao dia como dose única, ou  
15 triturada em três doses iguais por dia.
- 2) Para dose terapêutica para redução do nível de prolactina que esteja envolvida na perda de libido e disfunção sexual, uma dose diária recomendada de 0,5 mg por kg de peso corporal a 25 mg por kg de peso corporal como dose única ou triturada em 3 doses divididas igualmente.
- 20 3) Dose terapêutica para parar a lactação em mães que amamentam, 0,5 mg por kg a 20 mg por kg de peso corporal diariamente.
- 4) Para relaxamento muscular em fisiologia do exercício, a dose recomendada é de 0,25 mg por kg a 17 mg por kg de peso corporal.
- 5) Para alerta mental e melhoria do desempenho, a dose diária recomendada é  
25 de 0,25 mg por kg a 15 mg por kg de peso corporal.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, **caracterizado** por estar compreendendo trigonelina ou seus derivados ácidos e 4-hidroxiisoleucina ou seus derivados ácidos, opcionalmente junto com excipientes para uso no tratamento de uma condição associada ao baixo nível de dopamina selecionado da doença de Parkinson e relaxamento muscular, em que a concentração de trigonelina ou seus derivados varia entre 30% e 90% e a concentração de 4-hidroxiisoleucina ou seus derivados varia entre 10% e 30%.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a trigonelina é obtida de origem vegetal ou animal.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a trigonelina é obtida de *Trigonella foenum graecum* e *Coffea arabica*.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que os derivados ácidos da trigonelina são selecionados de um grupo que compreende derivados de cloridrato, derivados de acetato, derivados de citrato e derivados de benzoato, preferencialmente derivados de cloridrato.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a 4-hidroxiisoleucina é obtida a partir de fonte vegetal, preferencialmente *Trigonella foenum graecum*.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que os derivados ácidos da 4-hidroxiisoleucina são selecionados a partir de um grupo que compreende derivados de cloridrato, derivados de acetato, derivados de citrato e derivados de benzoato, preferencialmente derivados de cloridrato.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que os excipientes são selecionados a partir de um grupo que compreende agentes de granulação, agentes de ligação, agentes lubrificantes, agentes de desintegração, agentes adoçantes, deslizantes, anti-aderentes, agentes anti-estáticos, surfactantes , anti-oxidantes, gomas, agentes de revestimento, agentes corantes, agentes aromatizantes, plastificantes, conservantes, agentes de suspensão, agentes emulsificantes e agentes de esferonização.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a composição é formulada em formas de dosagem selecionadas a partir de um grupo que compreende comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pomada, adesivo, gel, loção, dentifrício, cápsula, emulsão, cremes. , pulverizadores, gotas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsão em cápsulas de gel duro ou mole, xaropes, elixires, fitoceuticos, nutracêuticos e produtos alimentares.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a composição prevê diminuição dos efeitos colaterais causados por drogas antipsicóticas e atua como precursor de catecolaminas.

10. Processo de preparação de uma composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o processo compreende as etapas de:

- a) extrair uma solução transparente contendo trigonelina e 4-hidroxiisoleucina da fonte vegetal; e
- b) precipitar opcionalmente derivados ácidos de trigonelina e 4-hidroxiisoleucina a partir da solução transparente e obter a referida composição,

em que a solução clara é extraída da planta *Trigonella foenum graecum* e/ou *Coffea arabica* compreendendo as etapas de:

- a. sementes de flocos de *Trigonella* e / ou *Coffea arabica*;
- b. desengordurar sementes de *Trigonella* em flocos usando solvente hexano;
- c. passar uma mistura solvente de álcool alifático e água na proporção de 1:9 para 9:1 através das sementes em flocos para extrair um solvente contendo trigonelina e aminoácido (s);
- d. vácuo concentrando o solvente para obter massa semi-sólida;
- e. dissolver a massa semi-sólida em água desionizada para obter uma solução clara;
- f. passar a solução clara do passo (e) através de uma coluna de resina de troca iônica para reter os aminoácidos e o tubo de trigonelina;
- g. eluir a coluna e concentrar o eluente para obter a massa resultante;
- h. secagem da solução límpida da massa resultante para obter um pó que flui livremente; e
- i. dissolver o pó num solvente para obter a referida solução transparente contendo trigonelina e aminoácido (s).

11. Processo, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que o (s) excipiente (s) é selecionado (s) de um grupo que compreende agentes de granulação, agentes de ligação, agentes lubrificantes, agentes de desintegração, agentes adoçantes, deslizantes, antiaderentes, agentes anti-estáticos, surfactantes, anti-oxidantes, gomas, agentes de revestimento, corantes, aromatizantes, plastificantes, conservantes, agentes de suspensão, agentes emulsificantes e agentes de esferonização.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de

que os derivados ácidos são selecionados a partir de um grupo que compreende derivados de cloridrato, derivados de acetato, derivados de citrato e derivados de benzoato, preferencialmente derivados de cloridrato.

13. Processo de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que as sementes são lascadas para um tamanho preferencialmente de cerca de 2 mm de espessura.

14. Processo de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que a proporção de álcool alifático e água na mistura de solventes é preferencialmente 7:3.

15. Processo de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que o álcool alifático é etanol.

16. Processo, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que a coluna é eluída com solução aquosa ou alcoólica de amônia.

17. Processo, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que o solvente é selecionado de um grupo que compreende compostos aromáticos heterocíclicos, compostos alifáticos, cetonas, cianetos, álcoois, nitrilos, ésteres, éter e misturas de um ou mais destes.

18. Processo de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que o solvente é etanol.

19. Processo, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que a concentração é realizada a uma temperatura variando de 40°C a 80°C.

20. Processo, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que o aminoácido é 4-hidroxiisoleucina.

21. Uso de uma composição farmacêutica, **caracterizado** pelo fato de estar compreendendo trigonelina ou seu (s) derivado (s) ácido (s) e 4-hidroxiisoleucina ou

seu (s) derivado (s) ácido (s), opcionalmente juntamente com excipientes (s) na fabricação de um medicamento para tratamento da doença de Parkinson em um indivíduo em necessidade disso.

22. Uso, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito é animal, incluindo seres humanos.

23. Uso de uma composição farmacêutica, **caracterizado** pelo fato de estar compreendendo trigonelina ou seu (s) derivado (s) ácido (s) e 4-hidroxiisoleucina ou seu (s) derivado (s) ácido (s), opcionalmente juntamente com excipientes (s) na fabricação de um medicamento para o manejo de efeitos colaterais causados pelo receptor de dopamina antagonistas em um sujeito em necessidade do mesmo, em que os efeitos colaterais são distúrbios do movimento causados pelo bloqueio do receptor da dopamina por antagonistas do receptor da dopamina.

24. Uso, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito é animal, incluindo seres humanos.

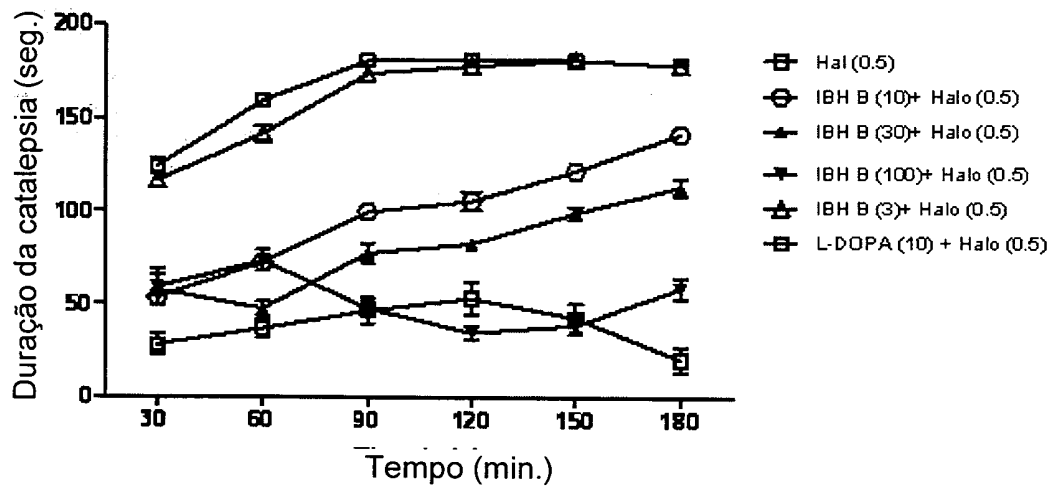


Fig 1

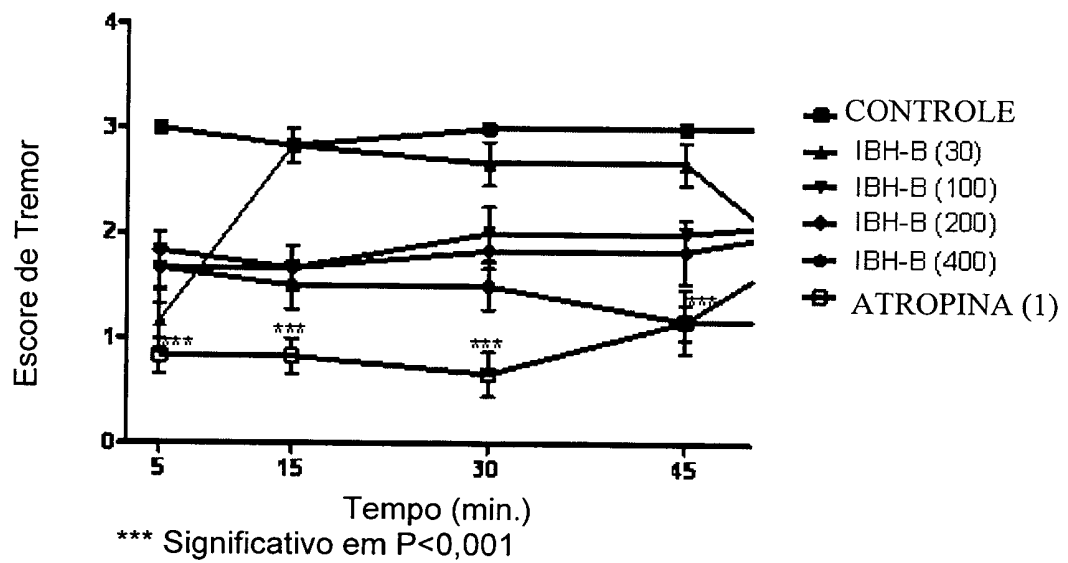


Fig 2

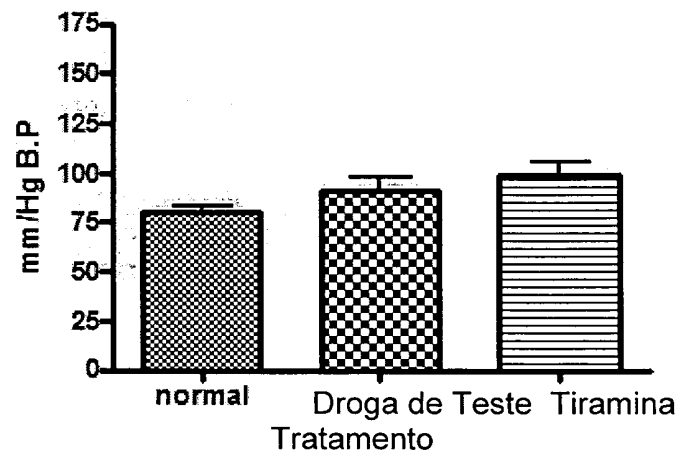


Fig 3

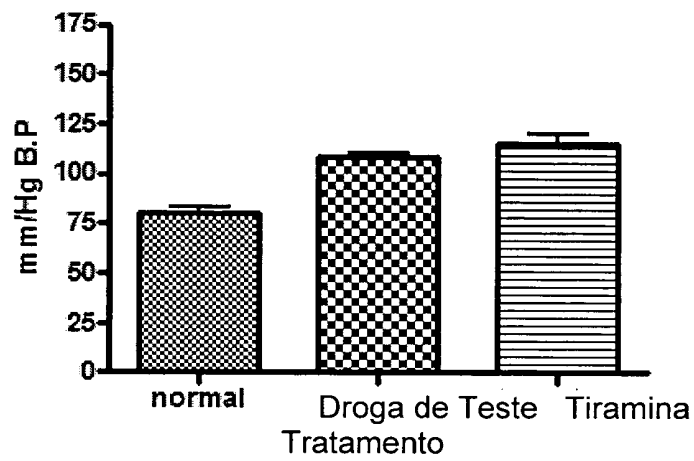


Fig 4

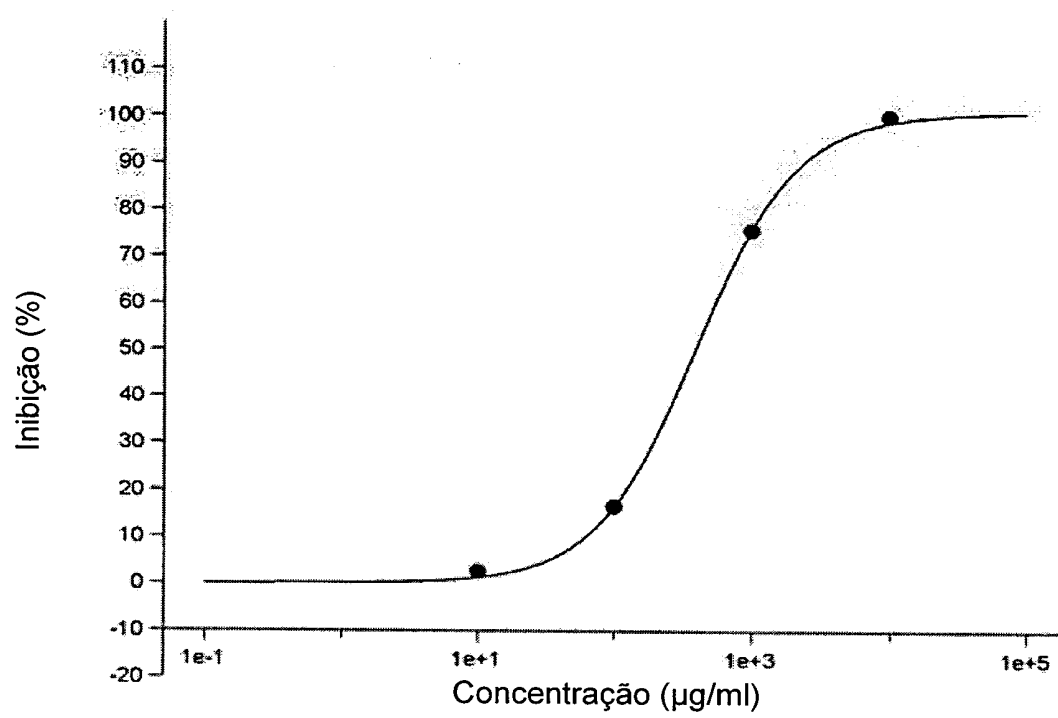


Fig 5