



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0714985-9 A2



\* B R P I 0 7 1 4 9 8 5 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 27/07/2007  
(43) Data da Publicação: 30/07/2013  
(RPI 2221)

(51) Int.Cl.:  
A61P 27/02  
A61K 31/165

(54) Título: INIBIDORES DE MONOAMINA OXIDASE ÚTEIS PARA TRATAR DISTÚRBIOS DA RETINA EXTERNA

(57) Resumo: Patente de Invenção: "INIBIDORES DE MONOAMINA OXIDASE ÚTEIS PARA TRATAR DISTÚRBIOS DE RETINA EXTERNA". A presente invenção refere-se a composições e métodos para tratar distúrbios da retina externa com compostos que inibem monoamina oxidase.

(30) Prioridade Unionista: 28/07/2006 US 60/820,735

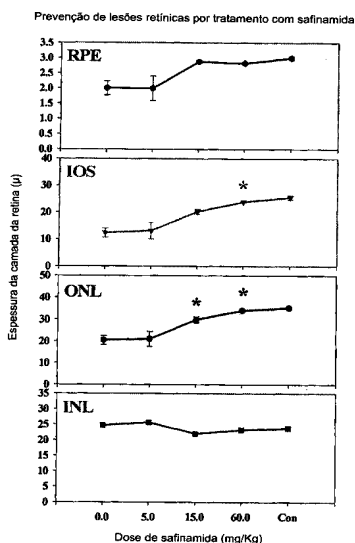
(73) Titular(es): Alcon Research, Ltd.

(72) Inventor(es): John Yanni, Michael Kapin, Robert Collier Jr.

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007074603 de 27/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/014457 de 31/01/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES DE MONOAMINA OXIDASE ÚTEIS PARA TRATAR DISTÚRBIOS DA RETINA EXTERNA".

Fundamentos da Invenção

5 1. Campo da Invenção

A presente invenção refere-se aos compostos que são inibidores de monoamina oxidase e seu uso no tratamento de distúrbios da retina externa que resultam de condições ou doenças degenerativas agudas ou crônicas do olho.

10 2. Descrição da Técnica Relacionada

Degeneração macular relacionada à idade (AMD) é a principal causa de cegueira na idade avançada, com uma incidência de cerca de 20% em adultos de 65 anos de idade aumentando para 37% em indivíduos de 75 anos ou mais velhos. AMD não exsudativa é caracterizada por acúmulo e atrofia de gânglios de fotorreceptores de bastonete e cone na retina externa, epitélio pigmentado retínico (RPE), membrana de Bruch e coriocapilar; enquanto AMD exsudativa leva a neovascularização coroidal (Green e Enger, *Ophthalmol*, 100:1519-35, 1993; Green *et al.*, *Ophthalmol*, 92:615-27, 1985; Green e Key, *Trans Am Ophthalmol Soc*, 75:180-254, 1977; Bressler *et al.*, *Retina*, 14:130-42, 1994; Schneider *et al.*, *Retina*, 18:242-50, 1998; Green e Kuchle (1997). Em: Yannuzzi, L.A., Flower, R.W., Slakter, J.S. (Eds.) *Indocyanine green angiography*. St. Louis: Mosby, p. 151-6). Retinite pigmentosa (RP) representa um grupo de distrofias hereditárias caracterizadas por degeneração de bastonete com atrofia secundária de fotorreceptores de cone e epitélio pigmentado subjacente. (Pruett, *Trans Am Ophthalmol Soc*, 81:693-735, 1983; Heckenlively, *Trans Am Ophthalmol Soc*, 85:438-470, 1987; Pagon, *Sur Ophthalmol*, 33:137-177, 1988; Berson, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34:1659-1676, 1993; Nickells e Zack, *Ophthalmic Genet*, 17:145-65, 1996). A patogênese de doenças degenerativas retínicas, tais como AMD e RP, é complexa e pode ser provocada por fatores ambientais em indivíduos normais ou naqueles que são geneticamente predispostos. Até agora mais do que 100 genes foram mapeados ou clonados que podem estar associados

com várias degenerações externas da retina.

A exposição à luz é um fator ambiental que foi identificado como um fator contribuinte para a progressão de distúrbios degenerativos retínicos tais como AMD (Young, *Sur Ophthal*, 32:252-269, 1988; Taylor, *et al.*, *Arch Ophthal*, 110:99-104, 1992; Cruickshank, *et al.*, *Arch Ophthal*, 111:514-518, 1993). Estresse foto-oxidativo levando a dano leve a células retínicas mostrou ser um modelo útil para estudar doenças degenerativas retínicas pelas seguintes razões: dano é principalmente aos fotorreceptores e epitélio pigmentado retínico (RPE) da retina externa, as mesmas células que são afetadas em doenças heredodegenerativas (Noell *et al.*, *Invest Ophthal Vis Sci*, 5, 450-472, 1966; Bressler *et al.*, *Sur Ophthal*, 32, 375-413, 1988; Curcio *et al.*, *Invest Ophthal Vis Sci*, 37, 1236-1249, 1996); apoptose é o mecanismo de morte celular pelo qual o fotorreceptor e células RPE são perdidos em AMD e RP, assim como a seguir de uma lesão celular induzida foto-oxidativa (Gezhi *et al.*, *Trans AM Ophthal Soc*, 94, 411-430, 1996; Abler *et al.*, *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 92, 177-189, 1996; Nickells e Zack, *Ophthalmic Genet*, 17:145-65, 1996); a luz foi implicada como um fator de risco ambiental para a progressão de AMD e RP (Taylor *et al.*, *Arch Ophthalmol*, 110, 99-104, 1992; Naash *et al.*, *Invest Ophthal Vis Sci*, 37, 775-782, 1996); e intervenções terapêuticas que inibem a lesão foto-oxidativa também mostraram ser eficazes em modelos animais de doença retínica heredodegenerativa (LaVail *et al.*, *Proc Nat Acad Sci*, 89, 11249-11253, 1992; Fakforovich *et al.*, *Nature*, 347, 83-86, 1990; Frasson *et al.*, *Nat. Med.* 5, 1183-1187, 1990).

Várias classes de composto diferentes foram identificadas em vários modelos animais que minimizam a lesão foto-oxidativa retínica. Elas incluem: antioxidantes tais como ascorbato (Organisciak *et al.*, *Invest Ophthal Vis Sci*, 26:1589-1598, 1985), dimetiltiouréia (Organisciak *et al.*, *Invest Ophthal Vis Sci*, 33:1599-1609, 1992; Lam *et al.*, *Arch Ophthal*, 108: 1751-1752, 1990),  $\alpha$ -tocoferol (Kozaki *et al.*, *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 98: 948-954, 1994) e  $\beta$ -caroteno (Rapp *et al.*, *Cur Eye Res*, 15:219-232, 1995); antagonistas de cálcio tais como flunarizina (Li *et al.*, *Exp Eye Res*, 56: 71-78, 1993; Edward *et al.*, *Arch Ophthal*, 109, 554-622, 1992; Collier *et al.*, In-

vest Ophthal Vis Sci, 36:S516); fatores de crescimento tais como fator de crescimento de fibroblasto básico, fator de nervo derivado do cérebro, fator neurotrófico ciliar, e interleucina-1- $\beta$  (LaVail *et al.*, Proc Nat Acad Sci, 89, 11249-11253, 1992); glicocorticóides tais como metilprednisolona (Lam *et al.*, Graefes Arch Clin Exp Ophthal, 231, 729-736, 1993) e dexametasona (Fu *et al.*, Exp Eye Res, 54, 583-594, 1992); quelantes de ferro tais como desferrioxamina (Li *et al.*, Cur Eye Res, 2, 133-144, 1991); antagonistas de NMDA tais como eliprodil e MK-801 (Collier *et al.*, Invest Ophthal Vis Sci, 40:S159, 1999).

10 Inibidores de monoamina oxidase (MAO) mostraram inibir a indução de apoptose. Esta inibição é considerada resultar de expressão de gene alterada para as proteínas descontaminantes Cu/Zn superóxido dismutase (SOD1) e MN superóxido dismutase (SOD2) assim como os oncogenes Bcl-2, Bcl-<sub>XL</sub>, óxido nítrico sintase, c-JUN e nicotinamida adenina dinucleotídeo desidrogenase. Rasagilina (1 mg/kg), um inibidor de MAO-B, mostrou acelerar significativamente a recuperação da função motora e memória espacial em um modelo de camundongo com lesão fechada da cabeça. Adicionalmente, o edema cerebral foi reduzido 40 a 50%. Alguns outros inibidores de MAO foram descritos para outros distúrbios. Na retina, os inibidores de MAO selegilina e desmetilselegilina mostraram proteger as células do 20 gânglio da excitotoxicidade induzida por NMDA (Takahata *et al.*, Eur J Pharmacol, 458(1-2):81-9, 2003). Desprenila também mostrou proteger as células do gânglio a seguir do esmagamento do nervo óptico (Buys *et al.*, Cur Eye Res, 14(2):119-126, 1995) ou privação sérica (Ragaiey *et al.*, J Ocul Pharmacol Ther, 13(5):479-88, 1997). O efeito da clorgilina, um inibidor de 25 MAO-A, sobre ritmos de fotorreceptor de descamação do disco e degradação autofágica foi relatado (Reme *et al.*, Trans Ophthalmol Soc U K, 103 (Pt 4):405-10, 1983.).

30 A Patente U.S. 5.263.957 descreve derivados de  $\alpha$ -amino carboxamida substituídos por N-fenilalquila. Os compostos descritos são ditos serem úteis como agentes antiepilépticos, anti-Parkinson, neuroprotetivos, antidepressivos, antiespasmódico, e/ou hipnóticos. A patente '957 não mencio-

na o uso de tais compostos para tratar distúrbios da retina externa. De fato, indicações oftálmicas não são mencionadas de jeito nenhum.

5 A Patente U.S. Nº 5.945.454 descreve 2-(4-substituído)-benzil-amino-2-metilpropanamidas e seu uso como agentes terapêuticos. Os compostos são descritos como sendo ativos no sistema nervoso central e são sugeridos para o uso em distúrbios do sistema nervoso central, incluindo dano ocular ou retinopatia. Significativamente, os compostos desta invenção não são abrangidos dentro dos compostos reivindicados para o uso nos métodos descritos.

10 A Patente U.S. Nº 5.242.950 descreve um método para tratar degeneração macular administrando-se L-desprenila ou um sal deste. L-desprenila é um inibidor de MAO-B seletivo. O L-desprenila deve ser administrado oral ou transdermicamente. A patente '950 não sugere o uso de outros tipos de inibidores de MAO, nem sugere os métodos de liberação exceto oral  
15 ou transdérmico. A Patente U.S. Nº 5.981.598 descreve um método para tratar glaucoma administrando-se um composto de desprenila. Os compostos descritos para o uso nos métodos da patente '598 ou da patente '950 diferem significativamente dos compostos desta invenção. De fato, "composto de desprenila" é definido na patente '598 como "compostos de desprenila  
20 que são estruturalmente similares à desprenila," assim excluindo os compostos preferidos da invenção.

A WO 2005/039591 descreve derivados de benzazepina, que são inibidores de MAO-B. Os compostos descritos nesta, novamente, diferem significativamente dos compostos desta invenção.

25 Nenhuma das publicações descritas acima menciona o uso dos compostos desta invenção para inibir ou prevenir a degeneração retínica que resulta da perda ou dano aos fotorreceptores e/ou células do epitélio pigmentado retínico. O que são necessários são compostos e métodos mais eficazes de tratamento para estes distúrbios ameaçadores da visão, sérios.

### 30 Sumário da Invenção

A presente invenção é dirigida a inibidores de MAO-A/B e B que foram descobertos serem úteis no tratamento de distúrbios da retina externa,

particularmente: AMD; RP e outras formas de doença retínica heredo-dege-  
nerativa; descolamento da retina e lágrimas; dobra macular; isquemia que  
afeta a retina externa; retinopatia diabética; dano associado com terapia a  
laser (grade, focal, e panretínica) incluindo terapia fotodinâmica (PDT); trau-  
5 ma; retinopatia iatrogênica cirúrgica (deslocamento retínico, cirurgia subretí-  
nica, ou vitrectomia) ou induzida por luz; e preservação de transplantes de  
retina. Como usado aqui, a retina externa inclui o RPE, fotorreceptores, célu-  
las de Muller (à medida em que seus processos estendem na retina exter-  
na), e a camada plexiforme externa. Os compostos são formulados para a  
10 liberação ocular sistêmica ou local.

#### Breve Descrição dos Desenhos

Os seguintes desenhos formam parte do presente relatório des-  
critivo e são incluídos para demonstrar ainda certos aspectos da presente  
invenção. A invenção pode ser melhor entendida por referência a estes de-  
15 senhos em combinação com a descrição detalhada de formas de concretiza-  
ção específicas apresentadas aqui.

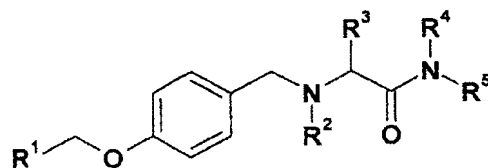
A figura 1A e figura 1B mostram a preservação da função de  
ERG em 5 dias (figura 1A) e 1 mês (figura 1B) em ratos dosados sistemicam-  
ente com safinamida e expostos a uma lesão foto-oxidativa severa. A do-  
20 sagem de 15 a 60 mg/kg de safinamida forneceu proteção da função retínica  
significante e completa.

A figura 2 mostra a prevenção de lesões retínicas por tratamento  
com safinamida. Ratos dosados com 60 mg/kg de safinamida foram destituí-  
dos de lesões retínicas significantes.

#### 25 Descrição da Invenção

##### Parte química

O objetivo da presente invenção são compostos da fórmula geral I



I

em que:

- R<sup>1</sup> é cicloalquila C5-C7; fenila (não-substituído) ou fenila substituído independentemente com um ou mais halógenos ou CF<sub>3</sub>
- 5 R<sup>2</sup> é H, alquila C1-C3
- R<sup>3</sup> é H, alquila C1-C3 (não-substituído) ou alquila C1-C3 substituído com OR<sup>6</sup>
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> são, independentemente H, alquila C1-C3
- R<sup>6</sup> é H, alquila C1-C2
- Os compostos preferidos da fórmula I são compostos em que:
- 10 R<sup>1</sup> é cicloalquila C5-C7; fenila (não-substituído) ou fenila substituído independentemente com um ou dois F, Cl ou CF<sub>3</sub>
- R<sup>2</sup> é H, alquila C1-C2
- R<sup>3</sup> é H, alquila C1-C2 (não-substituído) ou alquila C1-C2 substituído com OR<sup>6</sup>
- 15 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> são independentemente H, alquila C1-C2
- R<sup>6</sup> é H, alquila C1-C2
- Compostos mais preferidos da fórmula I são compostos em que:
- R<sup>1</sup> é fenila (não-substituído) ou fenila substituído independentemente com um ou dois F, Cl
- 20 R<sup>2</sup> é H, CH<sub>3</sub>
- R<sup>3</sup> é H, alquila C1-C2 (não-substituído) ou alquila C1-C2 substituído com OR<sup>6</sup>
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> são independentemente H, CH<sub>3</sub>
- R<sup>6</sup> é H, CH<sub>3</sub>
- 25 Os compostos mais preferidos da fórmula I são os compostos (S) e (R) em que:
- R<sup>1</sup> é 3-fluorofenila
- R<sup>2</sup> é H
- R<sup>3</sup> é CH<sub>3</sub>
- 30 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> são H
- e particularmente o isômero (S) (safinamida).

Os compostos da fórmula I são compostos conhecidos e são

preparados de acordo com os métodos descritos na Patente US Nº 5.263.957.

### Parte biológica

5 Doenças retínicas são frequentemente disruptivas ao tecido e podem resultar em uma perda de função visual para milhões de pacientes. Por exemplo, tecidos retínicos podem ser danificados por fatores ambientais, tais como exposição à luz, que é conhecido contribuir para a progressão de distúrbios degenerativos retínicos tais como AMD (Young 1988; Taylor *et al.* 1992; Cruickshank *et al.* 1993). Até agora, nenhum tratamento eficaz existe  
10 para distúrbios neurodegenerativos da retina. Estágios iniciais da degeneração macular são tipicamente tratados por combinações de antioxidantes ou agentes anti-inflamatórios cuja eficácia não foi demonstrada na clínica. Estágios avançados de degeneração macular que levam à perda de visão severa são tratados por remoção cirúrgica de membranas do espaço subretínico, foto-  
15 tocoagulação a laser, terapia fotodinâmica, e o mais recentemente com bloqueadores de VEGF em pacientes com AMD exsudativa. Nenhum tratamento aprovado está disponível para a forma avançada de AMD seca conhecida como Atrofia Geográfica. Tratamento a laser também é usado no tratamento de retinopatia diabética. É importante observar que tanto a fotocoagulação a  
20 laser da retina quanto a excisão cirúrgica de membranas subretínicas ou membranas intravítreas resultam na destruição de neurônios retínicos viáveis. A prevenção ou redução do dano à retina externa por inibidores de MAO é um método terapêutico único e novo para o manejo de maculopatia e/ou de-  
generação macular relacionadas à idade e outras retinopatias.

25 Em paradigmas de dano leve usados pelos presentes inventores, antioxidantes foram ineficazes ( $\alpha$ -tocoferol) ou marginalmente eficazes em altas doses (ascorbato, análogos de vitamina E). Similarmente, alguns antagonistas de cálcio (flunarizina, nicardipina) foram moderadamente eficazes enquanto outros (nifedipina, nimodipina, verapamil) não tiveram nenhum  
30 efeito em prevenir mudanças funcionais ou morfológicas induzidas por luz. Inesperadamente, foi descoberto que os compostos desta invenção são 50 a 100 vezes mais potentes do que antioxidantes neste paradigma de dano le-

ve e portanto são úteis para tratar distúrbios da retina externa.

Monoamina oxidase (MAO) é uma proteína integral da membrana mitocondrial externa e desempenha um papel principal na inativação de aminas no sistema nervoso central (CNS) e sistema nervoso periférico (PNS). No CNS humano, a isoenzima MAO-A é responsável pela desaminação de serotonina e noradrenalina, enquanto a isoenzima MAO-B é responsável pela desaminação de dopamina. Depois do entusiasmo inicial, o uso de MAO-A e inibidores de MAO não seletivos foi limitado pela ampla faixa de interações fármacosas induzidas por MAO e alimentícias induzidas por MAO que são possíveis, particularmente com medicações simpatomiméticas ou alimentos contendo tiramina, resultando em reações hipertensas. Inibidores da isoenzima MAO-B demonstraram propriedades neuroprotetivas e de neurosalvamento em vários modelos, incluindo: modelo MPTP de macaco e camundongo, modelo de lesão de cabeça em camundongo; axotomia do nervo facial em ratos; e disfunção motora dopaminérgica induzida por fármaco aguda em roedores. Inibidores de MAO-B de ação longa (desprenila, selegilina) também foram associados com insônia, náusea, arritmias cardíacas benignas, vertigem e dor de cabeça.

A invenção considera o uso do inibidor de MAO da fórmula geral I ou qualquer derivado farmacologicamente aceitável, incluindo sais farmacologicamente aceitáveis, para tratar distúrbios da retina externa. A frase "farmacologicamente aceitável" significa que os compostos podem ser seguramente usados para o tratamento de doenças da retina externa. Como usado aqui, a retina externa inclui o RPE, fotorreceptores, células de Muller (à medida em que seus processos estendem na retina externa), e a camada plexiforme externa. Os compostos são formulados para a liberação ocular sistêmica ou local.

Embora seja considerado que quaisquer inibidores de ação curta de MAO A/B e B serão úteis nos métodos da presente invenção, inibidores de MAO preferidos são inibidores de ação curta, potentes do receptor de MAO-B, tais como aqueles compostos descritos especificamente aqui. Compostos preferidos incluem 2-[[4-(3-cloro-benzilóxi)-benzil]-metilamino]-acetamida, (S)-2-[4-(2-flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propionamida, (S)-2-[4-(4-flúor-

benzilóxi)-benzilamino]-propionamida, (S)-2-[4-(3-cloro-benzilóxi)-benzilamino]-propionamida, (R)-2-[4-(3-cloro-benzilóxi)-benzilamino]-3-hidróxi-propionamida, (S)-2-(4-cicloexilmetóxi-benzilamino)-propionamida, (S)-2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-benzilamino]-3-hidróxi-propionamida, (S)-2-[4-(3-cloro-benzilóxi)-benzilamino]-3-hidróxi-propionamida, (S)-2-[[4-(3-Cloro-benzilóxi)-benzil]-metil-amino]-próprionamida, (S)-2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propionamida (safinamida), (S)-2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propionamida (safinamida) ou qualquer derivado farmacêuticamente aceitável ou análogo ou sal destes compostos. O composto mais preferido para o uso nos métodos descritos aqui é safinamida ou qualquer derivado farmacêuticamente aceitável, análogo ou sal deste.

Distúrbios da retina externa abrangem condições degenerativas agudas e crônicas ambientalmente induzidas (trauma, isquemia, estresse foto-oxidativo) dos fotorreceptores e células RPE em indivíduos normais ou geneticamente predispostos. Tais distúrbios incluem, mas não são limitados a, degeneração macular relacionada à idade (AMD); retinite pigmentosa (RP) e outras formas de doença retínica heredodegenerativa; descolamento da retina; lágrimas; dobra macular; isquemia que afeta a retina externa; retinopatia diabética; dano associado com terapia a laser (grade, focal e panretínica) incluindo terapia fotodinâmica (PDT), terapia térmica ou crioterapia; trauma; retinopatia iatrogênica cirúrgica (deslocamento retínico, cirurgia subretínica ou vitrectomia) ou induzida por luz; e preservação de transplantes de retina.

Os compostos desta invenção, que são inibidores potentes e seletivos de MAO-B ( $IC_{50}$  na faixa submicromolar-nanomolar), *in vitro* e *in vivo*, no geral não têm nenhum efeito relevante sobre MAO-A. Depois da administração oral em camundongos, os compostos comportam-se como inibidores de MAO-B potentes, de ação curta com total recuperação da atividade 8 a 16 horas depois da administração de uma única dose de substância.

A atividade de inibição de MAO de compostos úteis para os métodos da presente invenção pode ser determinada usando uma variedade de métodos conhecidos ao versado na técnica. O Método 1 e Método 2, descritos abaixo são exemplos de ensaios úteis para determinar a atividade de inibição de MAO B.

### Método 1

Ensaio de atividades de enzima MAO-A e MAO-B *in vitro*

- Preparações de membrana (fração mitocondrial bruta)

5 Ratos Wistar machos (Harlan, Itália - 175 a 200 g) foram sacrificados sob anestesia leve e os cérebros foram rapidamente removidos e homogeneizados em 8 volumes de tampão de sacarose a 0,32 M gelado contendo EDTA a 0,1 M, pH 7,4. O homogenado bruto foi centrifugado a 2220 rpm durante 10 minutos a +4°C e o sobrenadante recuperado. O pélete foi homogeneizado e centrifugado novamente. Os dois sobrenadantes foram  
10 misturados e centrifugados a 9250 rpm durante 10 minutos. O pélete foi recolocado em suspensão tampão fresco e centrifugado a 11250 rpm durante 10 minutos a +4°C. O pélete resultante foi armazenado a -80°C.

- Ensaio de atividades de enzima *in vitro*

15 As atividades de enzima foram avaliadas com um ensaio radioenzimático usando os substratos <sup>14</sup>C-serotonina (5-HT) e <sup>14</sup>C-feniletilamina (PEA) para MAO-A e MAO-B, respectivamente.

O pélete mitocondrial (500 µg de proteína) foi recolocado em suspensão em tampão de fosfato a 0,1 M (pH 7,4). 500 µl da suspensão foram adicionados a uma solução de 50 µl do composto de teste ou tampão, e  
20 incubada durante 30 min a 37°C (pré incubação) depois o substrato (50 µl) foi adicionado. A incubação foi realizada durante 30 minutos a 37°C (<sup>14</sup>C-5-HT, 0,5 µM) ou durante 10 minutos a 37°C (<sup>14</sup>C-PEA, 0,5 µM).

A reação foi parada adicionando-se 0,2 ml de HCl a 37% ou ácido perclórico. Depois da centrifugação, os metabólitos desaminados foram extra-  
25 idos com 3 ml de éter dietílico (5-HT) ou tolueno (PEA) e a fase orgânica radioativa foi medida por espectrometria de cintilação líquida a 90% de eficiência. A quantidade de metabólitos neutros e/ou ácidos formados como um resultado da atividade de MAO foi obtida medindo-se a radioatividade do eluato.

A atividade de MAO na amostra, correspondendo a uma porcentagem de radioatividade comparada com a atividade de controle na ausência  
30 do inibidor, foi expressada como nmoles de substrato transformado/mg de proteína/min.

As curvas de inibição de fármaco foram obtidas de pelo menos oito pontos de concentração diferentes, cada um em duplicata ( $10^{-10}$  a  $10^{-5}$  M). Os valores de  $IC_{50}$  (a concentração de fármaco que inibe 50% da atividade da enzima) foram calculados com intervalos de confiança determinados usando análise de regressão não linear (programa de computador auxiliado por melhor ajuste).

O procedimento descrito no Método 1 foi usado para gerar os dados mostrados na Tabela 1.

### Método 2

#### 10 Inibição de MAO-B *ex vivo*

Compostos de teste foram administrados oralmente a camundongos C57BL machos (Harlan, Itália, 25 a 27 g) na dose única de 20 mg/Kg. Em vários intervalos de tempo (1, 2, 4, 8 e 24 h), os animais foram sacrificados, os cérebros removidos, córtex dissecados e armazenados a -80°C. Homogenados brutos (0,5%) foram preparados em tampão de fosfato a 0,1 M (pH 7,4) e foram recentemente usados. A atividade de MAO-A e MAO-B foram avaliadas como descrito acima.

### Tabela 1.

20 Inibição de MAO-A e MAO-B *in vitro* de alguns compostos da invenção em mitocôndrias do cérebro de rato

COMPOSTO	MAO A	MAO B
	IC <sub>50</sub> , μM	
2-[[4-(3-Cloro-benzilóxi)-benzil]-metil-amino]-acetamida	50	0,04
(S)-2-[4-(2-flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propionamida	228	0,18
(S)-2-[4-(4-flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propionamida	93	0,06
(S)-2-[4-(3-cloro-benzilóxi)-benzilamino]-propionamida	114	0,03
(R)-2-[4-(3-cloro-benzilóxi)-benzilamino]-3-hidróxi-propionamida	>100	0,11
(S)-2-(4-cicloexilmetóxi-benzilamino)-propionamida	301	0,03
(S)-2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-benzilamino]-3-hidróxi-propionamida	100	0,14
(S)-2-[4-(3-cloro-benzilóxi)-benzilamino]-3-hidróxi-propionamida	84	0,04
(S)-2-[[4-(3-cloro-benzilóxi)-benzil]-metil-amino]-propionamida	82	0,06
(S)-2-[4-(3-flúor-benzilóxi)-benzilamino]-propionamida (safinamida)	584	0,09

### MÉTODO 3

Atividade neuroprotetiva de inibidores de MAO no modelo de retinopatia induzida foto-oxidativo em rato

A retinopatia fótica resulta de excitação excessiva do RPE e neuroretina por absorção de radiação ultravioleta visível ou próxima. A severidade da lesão é dependente do comprimento de onda, radiação, duração da exposição, espécie, pigmentação ocular, e idade. O dano pode resultar de peroxidação de membranas celulares, inativação de enzimas mitocondriais tais como citocromo oxidase, e/ou cálcio intracelular aumentado. Dano celular que resulta de estresse foto-oxidativo leva à morte celular por apoptose (Shahinfar, *et al.*, 1991, *Current Eye Research*, Vol. 10:47-59; Abler, *et al.*, 1994, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 35(Suppl):1517). Apoptose induzida por estresse oxidativo foi implicada como uma causa de muitas patologias oculares, incluindo, retinopatia iatrogênica, degeneração macular, RP e outras formas de doença heredodegenerativa, retinopatia isquêmica, lágrimas retínicas, descolamento da retina, glaucoma e neovascularização retínica (Chang, *et al.*, 1995, *Archives of Ophthalmology*, Vol. 113:880-886; Portera-Cailliau, *et al.*, 1994, *Proceedings of National Academy of Science (U.S.A.)*, Vol. 91:974-978; Buchi, E. R., 1992, *Experimental Eye Research*, Vol. 55:605-613; Quigley, *et al.*, 1995, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 36:774-786). Dano retínico induzido fótico foi observado em camundongos (Zigman, *et al.*, 1975, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 14:710-713), ratos (Noell, *et al.*, 1966, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Vol. 5:450-473; Kuwbara, *et al.*, 1968, *Archives of Ophthalmology*, Vol. 79:69-78; LaVail, M. M., 1976, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 15:64-70), coelho (Lawwill, T., 1973, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 12:45-51), e esquilo (Collier, *et al.*, 1989; Em LaVail *et al.*, *Inherited and Environmentally Induced Retinal Degenerations*. Alan R. Liss, Inc., Nova Iorque; Collier, *et al.*, 1989, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 30:631-637), primatas não humanos (Tso, M. O. M., 1973, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 12:17-34; Ham, *et al.*, 1980, *Vision Research*, Vol.

20:1105-1111; Sperling, *et al.*, 1980, *Vision Research*, Vol. 20:1117-1125; Sykes, *et al.*, 1981, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 20:425-434; Lawwill, T., 1982, *Transactions of the American Ophthalmology Society*, Vol. 80:517-577), e ser humano (Marshall, *et al.*, 1975, *British Journal of Ophthalmology*, Vol. 59:610-630; Green, *et al.*, 1991, *American Journal of Ophthalmology*, Vol. 112:520-27). No ser humano, a exposição crônica à radiação ambiental também foi implicada como um fator de risco para ARMD (Young, R. W., 1988, *Survey of Ophthalmology*, Vol. 32:252-269; Taylor, *et al.*, 1992, *Archives of Ophthalmology*, Vol. 110:99-104; Cruickshank, *et al.*, 1993, *Archives of Ophthalmology*, Vol. 111:514-518)

Prevenção de lesão foto-oxidativa com safinamida: a eficácia de safinamida, um inibidor de MAO-B de ação curta, para proteger células retínicas contra a indução de lesões fotoquímicas por exposição à luz azul foi avaliada medindo-se mudanças induzidas por luz em funcionamento da retina (eletrorretinograma (ERG)) e avaliando-se mudanças na morfologia da retina. A proteção dependente de dose significativa da função da retina foi medida em ratos expostos à luz depois de um período de recuperação de 5 dias em ratos dosados com safinamida (5 a 60 mg/kg). ERGs não foram significativamente diferentes do normal depois de um período de recuperação de 1 mês em ratos dosados com safinamida (15 a 60 mg/kg).

Pacientes. Ratos Sprague Dawley machos foram aleatoriamente designados a grupos experimentais de fármaco ou veículo. Os ratos que recebem veículo (N = 15) ou tratamento com fármaco (safinamida: 5 mg/kg, N = 10; 15 mg/kg, N = 10; 30 mg/kg, N = 10; e 60 mg/kg, N = 9) foram pré-dosados (IP) a 48, 24 e 0 horas antes de uma exposição à luz de 6 horas (luz azul espectralmente filtrada (~ 220 fc)) e 24 e 48 horas depois da exposição à luz. Ratos de controle foram alojados em suas gaiolas sob exposição à luz cíclica normal. Os ratos de controle não foram dosados com veículo ou fármaco.

Avaliação da função da retina. O ERG é uma medição clínica não invasiva da resposta elétrica do olho a um sinal de luz. A onda a e onda b são dois componentes do ERG que são diagnósticos da função da retina.

A onda a reflete a função da retina externa e é gerada por interações entre o fotorreceptor e RPE enquanto a onda b reflete a função da retina interna, particularmente células "on-bipolares". Embora a retina interna não seja significativamente danificada por esta exposição à luz, a onda b é deprimida devido à carência de entrada de fotorreceptor. Mudanças na amplitude ou latência da onda a são diagnósticos da patologia da retina externa. O ERG foi registrado depois de um período de recuperação de cinco dias a partir de ratos anestesiados adaptados à escuridão (cetamina-HCl, 75 mg/Kg; xilazina, 6 mg/Kg). A resposta elétrica do olho a um sinal de luz foi evocada visualizando-se um campo total. ERGs para uma série de sinais luminosos aumentando em intensidade foram digitalizados para analisar as características temporais da forma de onda e relação entre intensidade de voltagem-log de resposta.

Avaliação microscópica óptica de Lesões da retina. Tecidos oculares foram fixados em uma mistura de paraformaldeído e glutaraldeído, desidratados em uma série de etanol ascendente, embebidos em resina plástica JB-4, e seções espessas de 1 a 1,5 micron foram analisadas usando um sistema de análise de imagem computadorizada quantitativo ligado ao microscópio. A espessura do epitélio pigmentado retínico (RPE), camada nuclear externa (ONL) e camada nuclear interna (INL) assim como o comprimento dos segmentos internos (IS), onde as mitocôndrias estão localizadas, e segmentos externos (OS), que contêm o fotopigmento sensível à luz, foram medidos para avaliar a proteção da retina externa. Como a INL não é significativamente afetada por exposição à luz, esta camada serviu como uma medição de controle adicional.

Resultados. Exposição à luz azul para ratos dosados com veículo resultou em uma redução significativa na função da retina (ANOVA,  $p < 0,001$ ), como medido pelo ERG, quando medida 5 dias depois da exposição à luz (figura 1A). Depois da exposição à luz azul, amplitudes máximas de resposta à onda a foram reduzidas em 69% e amplitudes máximas de resposta à onda b foram reduzidas em 71% a partir de ratos dosados com veículo. A dosagem com safinamida resultou em proteção dependente de dose

da função da retina (figura 1A). Em todas as doses avaliadas (5 a 60 mg/kg), a proteção de ERG significativa foi medida comparado aos ratos dosados com veículo. Respostas de onda a de ERG máximo a partir de ratos dosados com safinamida (5 mg/kg) foram 52% de normal e respostas registradas a partir de ratos dosados com 15 ou 30 mg/kg foram maiores do que 70% do normal. Respostas da retina de ratos dosados com safinamida (60 mg/kg) não foram significativamente diminuídas comparadas aos ratos de controle que foram mantidos sob luz normal, pouco clara, visível, cíclica.

A figura 1A mostra amplitudes de resposta de ERG medidas 5 dias depois de uma exposição à luz azul de 6 horas. A dosagem com safinamida (5 a 60 mg/kg) forneceu proteção significativa da função da retina.

Depois de um período de recuperação de 3 semanas adicionais, a avaliação da resposta retínica induzida por sinal (figura 1B) não demonstrou nenhuma recuperação significativa de respostas de ERG a partir de ratos dosados com veículo. A avaliação da resposta de ERG em ratos dosados com safinamida (15 a 60 mg/kg) demonstrou função de onda a e b de ERG normal. A avaliação microscópica óptica de retinas a partir de ratos dosados com veículo demonstrou espessamento significativo (ANOVA,  $p < 0,001$ ) do RPE assim como perda de células fotorreceptoras e encurtamento de seu comprimento de segmento interno + externo (figura 2). A redução dependente de dose em lesões da retina foram medidas em ratos dosados com safinamida. Retinas obtidas de ratos dosados com safinamida (15 e 60 mg/kg) demonstraram um RPE mais espesso comparado aos ratos dosados com veículo. A ONL foi significativamente mais espessa em ratos dosados com safinamida (15 e 60 mg/kg) e o comprimento do segmento do fotorreceptor foi significativamente mais longo (60 mg/kg) comparado aos ratos dosados com veículo e não significativamente diferente de controles normais. Retinas de ratos dosados com safinamida (60 mg/kg) foram destituídas de quaisquer lesões retínicas significantes.

No geral, para doenças degenerativas, os compostos desta invenção são administrados oralmente com dosagem diária destes compostos variando entre cerca de 0,001 e cerca de 500 miligramas. A dose diária total

preferida varia entre cerca de 1 e cerca de 100 miligramas. A administração não-oral, tal como, intravítrea, tópica ocular, emplastro transdérmico, subdérmica, parenteral, intraocular, subconjuntival, ou retrobulbar ou injeção subtenoniana, transesclerótica (incluindo iontoforese), liberação justaesclerótica posterior, ou polímeros biodegradáveis de liberação lenta ou lipossomos 5 podem requerer um ajuste da dose diária total necessária para fornecer uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto. Os Compostos também podem ser liberados em soluções de irrigação ocular. Concentrações deveriam variar de cerca de 0,001  $\mu\text{M}$  a cerca de 100  $\mu\text{M}$ , preferivelmente cerca de 0,01  $\mu\text{M}$  a cerca de 5  $\mu\text{M}$ . 10

Os compostos podem ser incorporados em vários tipos de formulações oftálmicas para liberação ao olho (por exemplo, tópica, intracâmara, justaescleroticamente, ou por intermédio de um implante). Eles podem ser combinados com conservantes oftalmologicamente aceitáveis, tensoativos, 15 realçadores de viscosidade, agentes de gelação, realçadores de penetração, tampões, cloreto de sódio, e água para formar suspensões ou soluções oftálmicas aquosas, estéreis ou géis pré-formados ou géis formados *in situ*. Formulações de solução oftálmica podem ser preparadas dissolvendo-se o composto em um tampão aquoso isotônico fisiologicamente aceitável. 20 Além disso, a solução oftálmica pode incluir um tensoativo oftalmologicamente aceitável para auxiliar na dissolução do composto. As soluções oftálmicas podem conter um realçador de viscosidade, tal como, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, polivinilpirrolidona, ou similares, para melhorar a retenção da formulação no saco conjuntival. De modo a preparar formulações de unguento oftálmicas estéreis, 25 o ingrediente ativo é combinado com um conservante em um veículo apropriado, tal como, óleo mineral, lanolina líquida, ou petrolato branco. Formulações em gel oftálmicas estéreis podem ser preparadas colocando-se em suspensão o ingrediente ativo em uma base hidrofílica preparada da 30 combinação de, por exemplo, carbopol-940, ou similares, de acordo com as formulações publicadas para preparações oftálmicas análogas; conservantes e agentes de tonicidade podem ser incorporados.

Se dosados topicamente, os compostos são preferivelmente formulados como suspensões ou soluções oftálmicas tópicas, com um pH de cerca de 4 a 8. Os compostos normalmente estarão contidos nestas formulações em uma quantidade de 0,001% a 5% em peso, mas preferivelmente em uma quantidade de 0,01% a 2% em peso. Assim, para a apresentação tópica, 1 a 2 gotas destas formulações seriam liberadas à superfície do olho de 1 a 4 vezes por dia de acordo com a descrição de um versado na técnica.

Os exemplos seguintes são incluídos para demonstrar as formas de concretização preferidas da invenção. Deve ser avaliado por aqueles de habilidade na técnica que as técnicas descritas nos exemplos que seguem representam técnicas descobertas pelo inventor para funcionar bem na prática da invenção, e assim podem ser consideradas constituir modos preferidos para sua prática. Entretanto, aqueles de habilidade na técnica, à luz da presente descrição, devem avaliar que muitas mudanças podem ser feitas nas formas de concretização específicas que são descritas e ainda obtêm um resultado similar sem divergir do espírito e escopo da invenção.

As formulações oftálmicas tópicas seguintes são úteis de acordo com a presente invenção administradas de 1 a 4 vezes por dia de acordo com a descrição de um versado na técnica.

#### 20 Exemplo 1

Ingredientes	Quantidade (% em peso)
safinamida	0,01 a 2%
Hidroxipropil metilcelulose	0,5%
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	0,2%
Cloreto de sódio	0,5%
EDTA dissódico (Edetato dissódico)	0,01%
Polissorbato 80	0,05%
Cloreto de benzalcônio	0,01%
Hidróxido de sódio/Ácido clorídrico	Para ajustar o pH para 7,3 a 7,4
Água purificada	q.s. a 100%

**EXEMPLO 2**

Ingredientes	Quantidade (% em peso)
safinamida	0,01 a 2%
Metil celulose	4,0%
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	0,2%
Cloreto de sódio	0,5%
EDTA dissódico (Edetato dissódico)	0,01%
Polissorbato 80	0,05%
Cloreto de benzalcônio	0,01%
Hidróxido de sódio/Ácido clorídrico	Para ajustar o pH para 7,3 a 7,4
Água purificada	q.s. a 100%

**EXEMPLO 3**

Ingredientes	Quantidade (% em peso)
Composto	0,01 a 2%
Goma guar	0,4 a 6,0%
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	0,2%
Cloreto de sódio	0,5%
EDTA dissódico (Edetato dissódico)	0,01%
Polissorbato 80	0,05%
Cloreto de benzalcônio	0,01%
Hidróxido de sódio/Ácido clorídrico	Para ajustar o pH para 7,3 a 7,4
Água purificada	q.s. a 100%

**EXEMPLO 4**

Ingredientes	Quantidade (% em peso)
Composto	0,01 a 2%
Petrolato branco e óleo mineral e lanolina	Consistência do unguento
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	0,2%
Cloreto de sódio	0,5%
EDTA dissódico (Edetato dissódico)	0,01%
Polissorbato 80	0,05%
Cloreto de benzalcônio	0,01%
Hidróxido de sódio/Ácido clorídrico	Para ajustar o pH para 7,3 a 7,4

**EXEMPLO 5**

10 mM de Solução IV em % em p/v	
safinamida	0,384% (cerca de 4%)
Ácido L-Tartárico	2,31%
Hidróxido de sódio	pH 3,8
Ácido clorídrico	pH 3,8
Água purificada	q.s. 100%

**EXEMPLO 6**

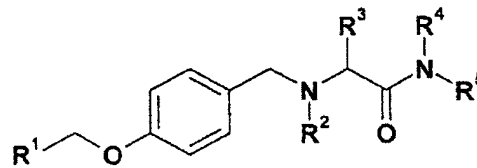
Cápsulas de 5 mg	
Ingrediente	mg/cápsula (Peso Total, 22a mg)
safinamida	5
Lactose, anidra	55,7
Amido, Carbóxi-metil sódico	8
Celulose, microcristalina	30
Dióxido de silício coloidal	,5
Magnésio Storage	,8

Todas as composições e/ou métodos descritos e reivindicados aqui podem ser feitos e executados sem experimentação indevida à luz da presente descrição. Embora as composições e métodos desta invenção fossem descritos em termos das formas de concretização preferidas, estará evidente àqueles versados na técnica que variações podem ser aplicadas às composições e/ou métodos e nas etapas ou na sequência das etapas do método descrito aqui sem divergir do conceito, espírito e escopo da invenção. Mais especificamente, estará evidente que certos agentes que são tanto química quanto estruturalmente relacionados podem ser substituídos no lugar dos agentes descritos aqui para obter resultados similares. Todas as tais substituições e modificações evidentes àqueles versados na técnica são julgadas estarem dentro do espírito, escopo e conceito da invenção como definido pelas reivindicações anexas.

As referências citadas aqui, à medida em que elas fornecem procedimento exemplar ou outros detalhes adicionais àqueles apresentados aqui, são especificamente incorporadas aqui por referência.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar distúrbios da retina externa que compreende administrar uma composição compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de monoamina oxidase, em que o dito inibidor de monoamina oxidase é um composto da fórmula I ou um derivado farmacologicamente aceitável ou análogo do mesmo



I

em que:

- R<sup>1</sup> é cicloalquila C5-C7; fenila (não-substituído) ou fenila independentemente substituído com um ou mais halógenos ou CF<sub>3</sub>
- 10 R<sup>2</sup> é H, alquila C1-C3
- R<sup>3</sup> é H, alquila C1-C3 (não-substituído) ou alquila C1-C3 substituído com OR<sup>6</sup>
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> são, independentemente H, alquila C1-C3
- R<sup>6</sup> é H, alquila C1-C2.
- 15 2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que:
- R<sup>1</sup> é cicloalquila C5-C7; fenila (não-substituído) ou fenila independentemente substituído com um ou dois F, Cl ou CF<sub>3</sub>
- R<sup>2</sup> é H, alquila C1-C2
- R<sup>3</sup> é H, alquila C1-C2 (não-substituído) ou alquila C1-C2 substituído com OR<sup>6</sup>
- 20 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> são independentemente H, alquila C1-C2
- R<sup>6</sup> é H, alquila C1-C2.
3. Método de acordo com a reivindicação 1, em que:
- R<sup>1</sup> é fenila (não-substituído) ou fenila independentemente substituído com um ou dois F, Cl
- 25 R<sup>2</sup> é H, CH<sub>3</sub>
- R<sup>3</sup> é H, alquila C1-C2 (não-substituído) ou alquila C1-C2 substituído

com OR<sup>6</sup>

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> são independentemente H, CH<sub>3</sub>

R<sup>6</sup> é H, CH<sub>3</sub>.

4. Método de acordo com a reivindicação 3, em que:

5 R<sup>1</sup> é 3-Fluorofenila

R<sup>2</sup> é H

R<sup>3</sup> é CH<sub>3</sub>

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> são H.

10 5. Método de acordo com a reivindicação 4, em que o composto é safinamida.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o distúrbio é selecionado do grupo consistindo em: AMD; RP e outras formas de doença retínica heredodegenerativa; descolamento da retina e lágrimas; dobra macular; isquemia que afeta a retina externa; retinopatia diabética; dano associado com terapia a laser (grade, focal, e panretínica) incluindo terapia fotodinâmica (PDT); trauma; retinopatia cirúrgica (deslocamento retínico, cirurgia subretínica, ou vitrectomia) ou induzida por luz iatrogênica; e preservação de transplantes de retina.

20 7. Método de acordo com a reivindicação 6, em que o distúrbio é selecionado do grupo consistindo em AMD, RP, e retinopatia diabética.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, em que o distúrbio é AMD.

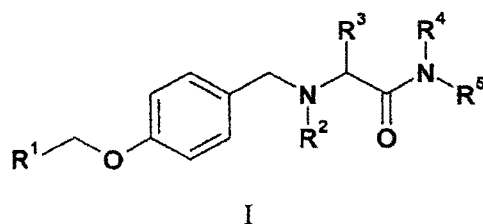
25 9. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade de inibidor de monoamina oxidase na composição é de cerca de 0,01 a cerca de 2%.

30 10. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a administração é por intermédio de um método selecionado do grupo consistindo em administração ocular tópica, injeção intravítrea, administração oral, administração retrobulbar, administração subconjuntival, administração subtenoniana, administração transdérmica, administração intravenosa, administração intraperitoneal, administração subcutânea, administração por intermédio de polímeros biodegradáveis de liberação lenta, lipossomos, e por intermédio

de minibombas.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, em que a administração é por intermédio de liberação local.

5 12. Método de tratar ou prevenir degeneração da retina, o dito método compreendendo administrar a um paciente uma composição que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de monoamina oxidase, em que o dito inibidor de monoamina oxidase é um composto da fórmula 1, ou um derivado farmacêuticamente aceitável ou análogo do mesmo



10 em que:

$R^1$  é cicloalquila C5-C7; fenila (não-substituído) ou fenila independentemente substituído com um ou mais halógenos ou  $CF_3$

$R^2$  é H, alquila C1-C3

15  $R^3$  é H, alquila C1-C3 (não-substituído) ou alquila C1-C3 substituído com  $OR^6$

$R^4, R^5$  são, independentemente H, alquila C1-C3

$R^6$  é H, alquila C1-C2.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, em que o inibidor de monoamina oxidase é safinamida.

20 14. Método de acordo com a reivindicação 12, em que o distúrbio é selecionado do grupo consistindo em: AMD; RP e outras formas de doença retínica hereditária degenerativa; descolamento da retina e lágrimas; dobra macular; isquemia que afeta a retina externa; retinopatia diabética; dano associado com terapia a laser (grade, focal, e panretínica) incluindo terapia  
25 fotodinâmica (PDT); trauma; retinopatia iatrogênica cirúrgica (deslocamento retínico, cirurgia subretínica, ou vitrectomia) ou induzida por luz; e preservação de transplantes de retina.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o distúrbio é selecionado do grupo consistindo em AMD, RP, e retinopatia diabética.

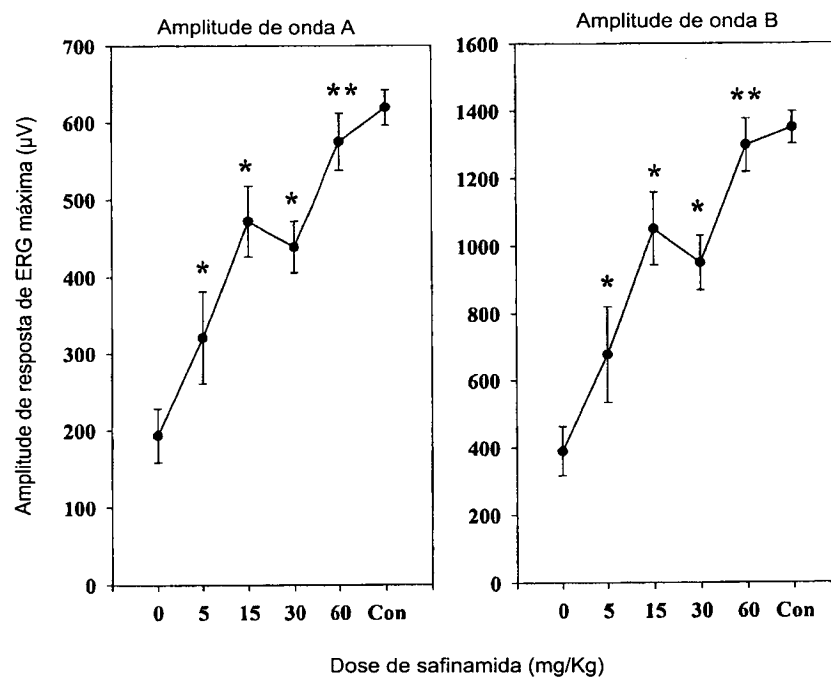
16. Método de acordo com a reivindicação 15, em que o distúrbio é AMD.

5 17. Método de acordo com a reivindicação 12, em que a quantidade de inibidor de monoamina oxidase na composição é de cerca de 0,01% a cerca de 2%.

10 18. Método de acordo com a reivindicação 12, em que a administração é por intermédio de um método selecionado do grupo consistindo em administração ocular tópica, injeção intravítrea, administração oral, administração retrobulbar, administração subconjuntival, administração subtenoniana, administração transdérmica, administração intravenosa, administração intraperitoneal, administração subcutânea, administração por intermédio de polímeros biodegradáveis de liberação lenta, lipossomos, e por  
15 intermédio de minibombas.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, em que a administração é por intermédio de liberação local.

Prevenção de retinopatia fótica-induzida com safinamida  
Recuperação de 5 dias

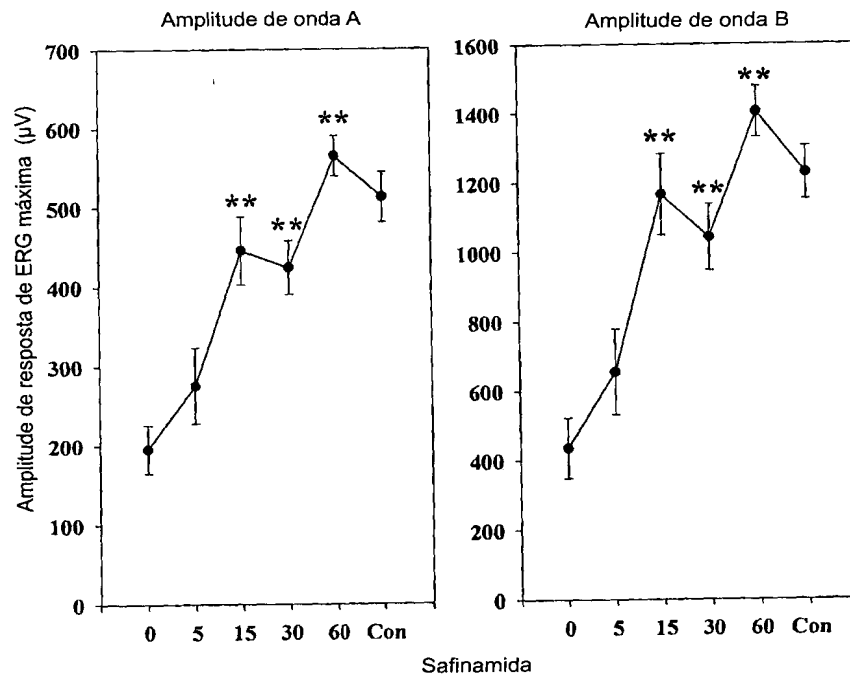


\*Resposta significativamente mais alta comparada ao veículo ( $p < 0,05$ )

\*\*Resposta significativamente mais alta comparada ao veículo ( $p < 0,05$ ) e não diferente do normal ( $p > 0,05$ )

**FIG. 1A**

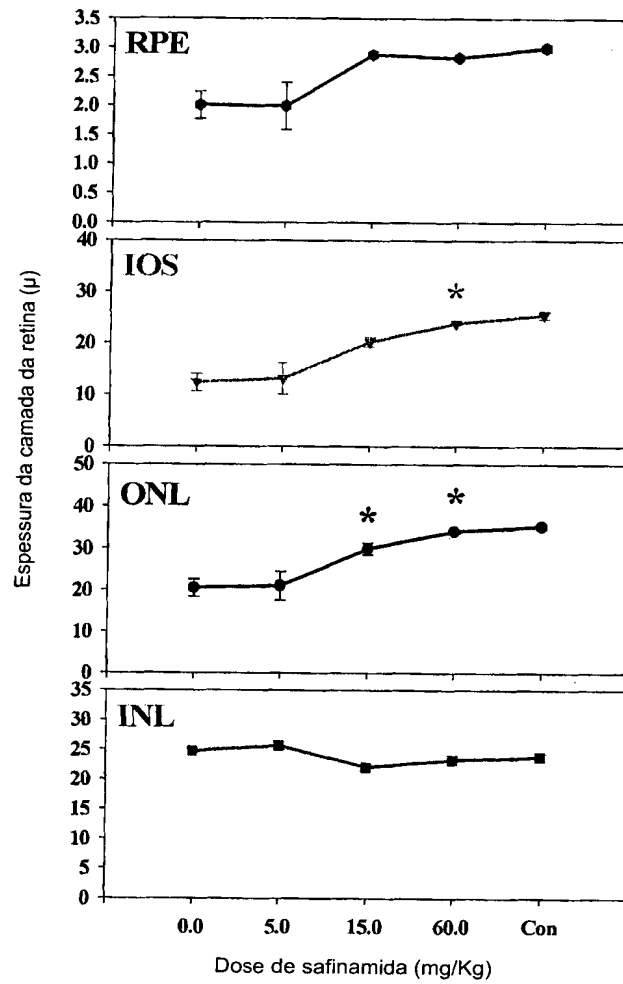
Prevenção de retinopatia fótica-induzida com safinamida  
Recuperação de 1 mês



\*\*Resposta significativamente mais alta comparada ao veículo ( $p < 0,05$ ) e não diferente do normal ( $p > 0,05$ )

**FIG. 1B**

Prevenção de lesões retínicas por tratamento com safinamida



\*Significativamente diferente do veículo ( $p < 0,05$ ) e não diferente do controle ( $p > 0,05$ )

**FIG. 2**

## **RESUMO**

**Patente de Invenção: "INIBIDORES DE MONOAMINA OXIDASE ÚTEIS PARA TRATAR DISTÚRBIOS DA RETINA EXTERNA".**

5 A presente invenção refere-se a composições e métodos para tratar distúrbios da retina externa com compostos que inibem monoamina oxidase.