



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

**(11) BR 112012019374-0 B1**



**(22) Data do Depósito:** 03/02/2011

**(45) Data de Concessão:** 11/01/2022

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL E USO DE UM AGENTE ATIVO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

**(51) Int.Cl.:** A61K 9/50; A61K 31/135.

**(30) Prioridade Unionista:** 03/02/2010 US 61/301,019.

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

**(72) Inventor(es):** NURIT LIVNAH; ITSCHAK LAMENSDORF; TOMER MADMON; YORAM SELA.

**(86) Pedido PCT:** PCT IL2011000126 de 03/02/2011

**(87) Publicação PCT:** WO 2011/095973 de 11/08/2011

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 02/08/2012

**(57) Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PELLET DE LIBERAÇÃO PROLONGADA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL, MÉTODO PARA TRATAMENTO DE UMA DOENÇA NEURODEGENERATIVA OU UM DANO AO SISTEMA NERVOSO EM UM INDIVÍDUO NECESSITADO DO MESMO E MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE UM AGENTE ATIVO. A presente invenção provê várias composições farmacêuticas, em especial para administração oral, formuladas para liberação prolongada dos compostos ativos úteis no tratamento de doenças neurodegenerativas, em especial doença de Parkinson e danos ao sistema nervoso. O composto ativo compreendido dentro dessas composições é selecionado preferencialmente de N-propargil-1-aminoindan, um enantiômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, mais preferencialmente rasagilina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

## **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL E USO DE UM AGENTE ATIVO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS**

### **CAMPO TÉCNICO**

[001] A presente invenção refere-se às composições farmacêuticas formuladas para liberação prolongada de compostos ativos úteis no tratamento de doenças neurodegenerativas, em particular doença de Parkinson e lesões ao sistema nervoso.

### **FUNDAMENTOS DA TÉCNICA**

[002] Vários derivados de propargilamina têm sido mostrados para inibir seletivamente atividade de monoamina oxidase (MAO)-B e/ou MAO-A, cujos neurotransmissores monoaminérgicos inativos tal como dopamina, e, conseqüentemente, para serem adequados para tratamento de doenças neurodegenerativas tais como doença de Parkinson (PD) e doença de Alzheimer (AD), em que níveis de dopamina são baixos. Esses compostos foram adicionalmente mostrados para proteger contra neurodegeneração evitando apoptose.

[003] O primeiro composto encontrado para inibir seletivamente MAO-B foi R-(-)-N-metil-N-(prop-2-inil)-2-aminofenilpropano, também conhecido como L-(-)-deprenil, R-(-)-deprenil ou selegilina. Além do PD, outras doenças e condições para as quais selegilina foi revelada como sendo útil incluem abstinência de droga (WO 92/21333, incluindo abstinência de psicoestimulantes, opiatos, narcóticos e barbituratos), depressão (US4,861,800); AD; degeneração macular (US 5.242.950), degenerações dependente de idade, incluindo função renal e função cognitiva como evidenciado pela habilidade de aprendizado espacial (US 5.151.449); doença de Cushing dependente de pituitário em humanos e não humanos (US 5.192.808), disfunção de sistema imune tanto em humanos (US 5.387.615) como em animais (US 5.276.057); perda de peso dependente de idade em mamíferos (US 5.225.446), esquizofrenia (US 5.151.419); e várias condições neoplásicas incluindo cânceres, tais como cânceres mamários e pituitários. WO 92/17169 revela o uso de selegilina no tratamento de doenças neuromusculares e neurodegenerativas e no tratamento de lesão de CNS devido hipoxia, hipoglicemia, acidente vascular cerebral isquêmico ou trauma. Além disso, os efeitos bioquímicos de selegilina em células neuronais têm sido extensivamente estudados (ver, por exemplo, Tatton, 1993; e Tatton e Greenwood, 1991). US 6.562.365 revela o uso de desmetilselegilina para doenças e condições responsivas à selegilina.

[004] Rasagilina, R (+)-N-propargil-1-aminoindano, um inibidor de MAO-B irreversível seletivo altamente potente, foi aprovado para o tratamento de PD na Europa, Israel e nos EUA, sob o nome AZILECT® ou AGILECT® (Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Petach Tikvah, Israel). Rasagilina mostrou exibir uma atividade neuroprotetora e efeitos anti-apoptóticos contra uma variedade de insultos em culturas de células e *in vivo* (Youdim e Weinstock, 2002a). O mecanismo subjacente à neuroproteção por rasagilina foi estudado em SH-Sy5y dopaminérgico e células PC12 em cultura contra a apoptose induzida por N-metil-(R) salsolinol, o doador de peróxinitrito N-morfolino-sidnonimina (SIN-1), 6-hidróxidopamina e fator de crescimento de nervo e de soro retirado (Youdim *et al.*, 2001b, Akao *et al.*, 1999, 2002, Maruyama *et al.*, 2001a, 2001b, 2002).

[005] Rasagilina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis foram revelados primeiro nas Patentes dos EUA Nos 5.387.612, 5.453.446, 5.457.133, 5.576.353, 5.668.181, 5.786.390, 5.891.923 e 6.630.514 como sendo úteis para o tratamento de DP, desordens de memória, demência do tipo Alzheimer, depressão e a síndrome hiperativa. Os derivados de 4-fluoro-, 5-fluoro e 6-fluoro-N-propargil-1-aminoindano foram revelados na US 5.486.541 para os mesmos fins. Patentes dos EUA Nos 5.519.061, 5.532.415, 5.599.991, 5.744.500, 6.277.886, 6.316.504, 5.576.353, 5.668.181, 5.786.390, 5.891.923 e 6.630.514 revelam rasagilina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis como úteis para o tratamento de indicações adicionais, em particular, uma doença eficaz, uma hipóxia ou anóxia neurológica, doenças neurodegenerativas, uma lesão neurotóxica, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, uma lesão de trauma na cabeça, uma lesão de trauma de coluna vertebral, esquizofrenia, uma desordem de déficit de atenção, esclerose múltipla e os sintomas de abstinência.

[006] US 6.251.938 descreve compostos de N-propargil-feniletilamina e Patente dos EUA Nos 6.303.650, 6.462.222 e 6.538.025 descrevem compostos de N-propargil-1-aminoindano e N-propargil-1-aminotetralina como sendo úteis para o tratamento da depressão, desordens de déficit de atenção, déficit de atenção e desordem de hiperatividade, síndrome de Tourette, AD e outras demências, tais como demência senil, demência do tipo Parkinson, demência vascular e demência do corpo de Lewy.

[007] Trabalhos anteriores sugeriram que os derivados de rasagilina e de propargilamina relacionados suprimem morte em cascata apoptótica iniciando na mitocôndria, evitando declínio pré-apoptótico no potencial de membrana mitocondrial ( $\Delta\Psi_m$ ) devido à transição de permeabilidade e a ativação de caspase

3, translocação nuclear de gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase, e processos apoptóticos de fragmentação de DNA nucleossômico (Youdim e Weinstock, 2002b). Em monoterapia controlada e como um adjuvante de L-dopa, rasagilina mostrou atividade anti-Parkinson.

[008] Dois análogos da rasagilina contendo uma fração de carbamato foram sintetizados numa tentativa de combinar o inibidor de MAO e de propriedades neuroprotetoras de rasagilina com a atividade inibidora de colinesterase (ChE) da rivastigmina, uma droga com eficácia comprovada em pacientes com AD. Estes análogos são (N-propargil-(3R)aminoindan-5-il)-carbamato de etilmetila (TV3326), que possui tanto ChE quanto atividades inibidoras de MAO-A e B, e seu isômero S, TV3279, um inibidor de ChE, mas não de MAO (Weinstock, 1999; Grossberg e Desai, 2001). Similares à rasagilina, TV3326 e TV3279 possuem propriedades neuroprotetoras contra uma variedade de insultos, que são independentes das atividades inibidoras de ChE e MAO, mas podem derivar de alguma atividade farmacológica intrínseca da fração de propargilamina (Youdim e Weinstock, 2002a). Além disso, estes compostos estimulam a liberação da proteína precursora de amiloide solúvel não amiloidogênica neurotrófica/neuroprotetora (sAPP $\beta$ ) por meio da ativação da proteína quinase C e vias de proteína-quinase ativada por mitógeno (Yogev-Falach, 2002). Assim, estas drogas podem afetar a formação de derivados potencialmente amiloidogênicos e poderiam ser de importância clínica no tratamento de AD.

[009] US 5.169.868, US 5.840.979 e US 6.251.950 revelam propargilaminas alifáticas como agentes inibidores de MAO-B seletivos, neuroprotetores e de salvamento celular. O composto de chumbo, (R)-N-(2-heptil)-metil-propargilamina, foi mostrado como sendo um inibidor de MAO-B potente e agente anti-apoptótico (Durden *et al.*, 2000).

[0010] Propargilamina foi relatada há muitos anos como sendo um inibidor baseado no mecanismo da amina oxidase de plasma de bovino contendo cobre (BPAO), embora a potência foi modesta. US 6.395.780 revela propargilamina como um fraco inibidor de sistema de clivagem de glicina.

#### RESUMO DA INVENÇÃO

[0011] Verificou-se, de acordo com a presente invenção, que a administração de rasagilina de uma maneira de liberação sustentada, após a qual a exposição à droga é extremamente prolongada se comparada com aquela resultante da administração aguda, pode ser crítica para a obtenção de neuroproteção ótima contra vários insultos para o CNS. Mais particularmente, ao passo que a

administração aguda de doses crescentes de rasagilina (0,1; 0,12 ou 0,15 mg/kg) no modelo de camundongo de N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) da doença de Parkinson (PD) teve praticamente um efeito similar sobre os níveis do camundongo levando ao aumento no teor de dopamina para cerca de 60% em comparação com camundongos naive, a administração das mesmas três doses da droga de uma forma de liberação sustentada ao longo de um período de 24 horas, levou a uma resposta de dose significativa onde níveis de dopamina foram de 57%, 74% e 88%, respectivamente, em comparação com camundongos naive, indicando um efeito altamente benéfico da administração de liberação sustentada em comparação com a liberação imediata, sobre os níveis de dopamina nos cérebros de camundongos tratados de MPTP. Resultados semelhantes foram obtidos após a administração de liberação sustentada da rasagilina metabolito 1-aminoindano, levando a uma recuperação significativa dos níveis de dopamina, em comparação ao camundongo administrado com a mesma dose de droga uma vez por dia, durante o mesmo período de tempo.

[0012] Como adicionalmente descoberto, utilização do modelo de rato de 6-hidróxidopamina (6-OHDA) de PD, um efeito significativamente melhorado na rotação de líquido induzida de anfetamina foi observado em ratos tratados com rasagilina administrada de uma forma de liberação sustentada em comparação com os tratados com a mesma droga por injeções diárias.

[0013] Em um aspecto, a presente invenção proporciona assim uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e um agente ativo compreendendo uma fração de propargilamina, uma fração de aminoindano ou ambas as frações de propargilamina e aminoindano ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas, formulada para a liberação prolongada do referido agente ativo. Em uma modalidade preferencial, o agente ativo compreendido dentro da composição farmacêutica é R(+)-N-propargil-1-aminoindano (rasagilina) ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[0014] Em outro aspecto, a presente invenção provê um *pellet* de liberação prolongada compreendendo:

- (i) um núcleo de *pellet* inerte;
- (ii) uma camada de droga revestindo referido núcleo de *pellet*, referida camada de droga compreendendo um agente ativo compreendendo uma fração de propargilamina, uma fração de aminoindano ou ambas as frações de propargilamina e aminoindano, ou um sal farmaceuticamente aceitável das

mesmas, opcionalmente adequadamente misturado com um ligante e/ou um polímero formador de filme, e ainda opcionalmente misturado com um lubrificante;

(iii) opcionalmente, uma camada de sub-revestimento de isolamento/proteção revestindo referida camada de droga; e

(iv) uma camada de revestimento de liberação prolongada revestindo referida camada de sub-revestimento, se presente, ou referida camada de droga.

[0015] Ainda em outro aspecto, a presente invenção provê uma composição farmacêutica oral compreendendo *pellets* de liberação prolongada como definido acima.

[0016] As várias composições farmacêuticas da presente invenção são úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas, de preferência doença de Parkinson e lesões ao sistema nervoso.

[0017] Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se assim a um método para o tratamento de uma doença neurodegenerativa ou uma lesão ao sistema nervoso em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao referido indivíduo de uma composição farmacêutica tal como definida acima.

[0018] Ainda em outro aspecto, a presente invenção diz respeito a um método para a preparação de uma formulação de liberação prolongada de um agente ativo compreendendo uma fração de propargilamina, uma fração de aminoindano ou ambas as frações de propargilamina e aminoindano, ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas, referido método compreendendo as etapas de:

(i) dissolver referido agente ativo, opcionalmente adequadamente misturado com um ligante e/ou um lubrificante, em um sistema de solvente adequado para preparar uma suspensão uniforme;

(ii) aplicar um revestimento da suspensão obtida em (i) *pellets* inertes, tais como *pellets* de açúcar (*nonpareil seeds*) inertes;

(iii) revestir opcionalmente os *pellets* carregados de agentes ativos obtidos em (ii) com uma camada de sub-revestimento de isolamento/proteção;

(iv) revestir os *pellets* obtidos em (ii) ou (iii) com uma camada de revestimento de liberação prolongada que permite uma liberação prolongada do referido agente ativo obtendo, assim, referida formulação de liberação prolongada; e

(v) misturar opcionalmente os *pellets* revestidos obtidos em (iv) com um excipiente adequado.

### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0019] Fig. 1 mostra o efeito de combinações de rasagilina-pramipexol (Combo identificado 1, 2 e 3), em que a dose de pramipexol é constante (0,5 mg/kg) e dose de rasagilina varia (0,1; 0,12 ou 0,15 mg/kg, respectivamente) sobre níveis de dopamina cerebral (DA). Como mostrado particularmente, a administração de MPTP sem tratamento por droga (IP e SR salinos) provocou mais de 80% de depleção nos níveis de dopamina para camundongos naive (IP SR de camundongos naive). Tratamento (administração de IP) com as combinações de rasagilina-pramipexol provocou um restabelecimento dos níveis de dopamina e cerca de 60% dos camundongos naive, um efeito que foi semelhante em todas as três combinações, no entanto, as mesmas três combinações, quando administradas pela liberação prolongada (SR) usando a bomba ALZET, levou a um aumento de resposta à dose significativa de 57%, 74% e 88% nos níveis de dopamina, de acordo com as doses elevadas de rasagilina.

[0020] Fig. 2 mostra o efeito do metabólito de rasagilina, aminoindano, utilizando a administração de SR sobre os níveis de dopamina no cérebro (DA). Em particular, tratamento de MPTP provocou mais de 90% de depleção nos níveis de dopamina relativos aos camundongos naive. O tratamento com aminoindano administrado por liberação lenta (SR) provocou uma restauração significativa dos níveis de dopamina, em comparação aos camundongos tratados com veículo ou aminoindano administrado por injeções diárias de IP (IR).

[0021] Fig. 3 mostra rotação de líquido induzida por anfetamina, que é a rotação sentido horário após subtração de rotação anti-horário (CW-CCW) medidos em ratos tratados com rasagilina como descrito no Exemplo 3. Efeito reforçado significativo na rotação de líquido é mostrado nos ratos tratados com rasagilina de liberação prolongada (SR) utilizando a bomba ALZET comparada com aquele tratado com rasagilina de liberação imediata (IR) por injeções diárias de IP.

[0022] Fig. 4 mostra dados de dissolução *in vitro* para *pellets* revestidos de liberação prolongada (ER) de mesilato de rasagilina (1,0 mg) dos Exemplos 4-6 (15% de ER, 22% de ER e 28% de ER, respectivamente), em solução tampão de IFS.

[0023] Fig. 5 mostra dados de dissolução *in vitro* para os *pellets* revestidos de liberação prolongada (ER) de mesilato de rasagilina (1,0 mg) com sub-revestimento dos Exemplos 7-8 (15% de ER e 16% de ER, respectivamente), na solução tampão de IFS.

[0024] Fig. 6 mostra dados de dissolução *in vitro* para *pellets* revestidos de liberação estendida (ER) de mesilato de rasagilina (1,0 mg) com sub revestimento do Exemplo 7 (15% de ER) na (i) solução tampão de IFS (pH 6,8), simulando as condições nos intestinos; (ii) solução tampão de GFS (pH 1,2), simulando as condições em um estômago vazio, (iii) solução tampão de GFS durante 2 horas e, em seguida solução tampão de IFS durante mais de 20 horas, (iv) solução tampão de acetato (pH 4,5), simulando as condições em um estômago cheio e (v) água destilada (DI).

[0025] Fig. 7 mostra dados de estabilidade *in vitro* na solução tampão de IFS para os *pellets* revestidos de liberação prolongada (ER) de mesilato de rasagilina (1,0 mg) com sub revestimento do Exemplo 7 (15% de ER), no tempo zero (imediatamente após produção), depois de 1 mês a 40°C e 75% de umidade (1M Acc.), e depois 2 e 3 meses a 40°C e umidade de 75% (2 M Acc. 3M e Acc., respectivamente).

[0026] Fig. 8 mostra dados de dissolução *in vitro* para os *pellets* revestidos de liberação prolongada (ER) de mesilato de rasagilina com sub revestimento do Exemplo 7 (27% de ER) em solução tampão IFS.

[0027] Fig. 9 mostra a concentração de plasma (ng/ml) vs. gráfico de tempo de rasagilina administrada por bolus intravenoso, bolus duodenal em bolus colônico.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0028] A razão principal para a inibição de monoamina oxidase B (MAO-B) na doença de Parkinson é reforçar a atividade da dopamina estriatal, o que resulta em benefícios motores sintomáticos. Desde que MAO-B seja responsável, entre outros, pela hidrólise de dopamina, inibição de MAO-B aumenta o nível de dopamina. De acordo com o mecanismo descrito de ação, a atividade de rasagilina foi separada da sua farmacocinética, devido ao fato de que a inibição de MAO-B por rasagilina é irreversível e o efeito resultante daquela inibição permanece, assim, até que novo MAO-B é produzido, ou seja, durante cerca de 2-3 semanas. Portanto, pode-se supor que não deve haver nenhum benefício da administração de rasagilina de uma maneira de liberação sustentada. No entanto, a evidência recente indica que a rasagilina pode induzir neuroproteção em um mecanismo alternativo, por meio da inibição de apoptose ou outras vias. Sabe-se ainda que a rasagilina sofre metabolismo considerável e seu metabolito principal, 1-aminoindano, possui atividade neuroprotetora que não está associada com a inibição de MAO-B (Bar-Am *et al*, 2007; Weinreb *et al*, 2010).



[0029] Rasagilina, selegilina e outros derivados de propargilamina relacionados estruturalmente aumentam a sobrevivência neuronal independentemente da inibição de MAO-B, em parte através da diminuição da apoptose (Tatton *et al.*, 2002). Este efeito é provavelmente modulado alterando os níveis ou localização subcelular de proteínas que afetam a permeabilidade da membrana mitocondrial, eliminar os radicais oxidativos ou participar em vias de sinalização de apoptose específica. Tanto rasagilina quanto selegilina, bem como outros derivados de propargilamina, foram confirmados para proteger os neurônios contra a morte celular induzida por vários insultos em modelos celulares e animais de desordens neurodegenerativas tais como doença de Parkinson e doença de Alzheimer. A cadeia de propargilamina confere efeitos antioxidantes e antiapoptótico relacionados com a dose, que têm sido associados com a neuroproteção em múltiplos modelos experimentais. De acordo com as publicações mais recentes, o efeito neuroprotetor de rasagilina pode estar associado com a combinação de rasagilina e seu metabolito 1-aminoindano (Tazik *et al.*, 2009; Bar-Am, 2010).

[0030] Em um aspecto, a presente invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e um agente ativo compreendendo uma fração de propargilamina, uma fração de aminoindano ou ambas frações de propargilamina e aminoindano ou um sal farmacêuticamente aceitável das mesmas, formulada para a liberação prolongada do referido agente ativo.

[0031] O conceito subjacente ao presente invento baseia-se nos resultados apresentados na seção de Exemplos a seguir. O Exemplo 1 mostra que, embora a administração aguda de doses crescentes de rasagilina (0,1; 0,12 ou 0,15 mg/kg) no modelo de camundongo de MPTP de PD tiveram praticamente um efeito semelhante sobre os níveis de dopamina dos camundongos levando a aumentar o teor de dopamina para cerca de 60% comparado com camundongos naive (tratados com MPTP), administração das mesmas três doses de rasagilina de uma forma de liberação prolongada ao longo de um período de 24 horas, conduziu a uma resposta à dose significativa, onde os níveis de dopamina foram de 57%, 74% e 88%, respectivamente, em comparação com camundongos naive, indicando um efeito altamente benéfico da administração de liberação prolongada em comparação com a liberação imediata, sobre os níveis de dopamina nos cérebros de camundongos tratados de MPTP. O Exemplo 2 descreve um estudo utilizando o mesmo modelo de camundongos de DP, em que camundongos foram tratados com o metabolito

de rasagilina 1-aminoindano, e mostra que o tratamento com 1-aminoindano administrado de uma forma de liberação prolongada provoca uma significativa restauração dos níveis de dopamina, em comparação com os camundongos tratados com veículo (salina) ou a mesma droga administrada por injeções diárias. Estes resultados são apoiados adicionalmente pelo estudo descrito no Exemplo 3, mostrando que no modelo de rato 6-OHDA de PD, um efeito notavelmente melhorado na rotação de líquido induzida por anfetamina (CW-CCW) é observado em ratos tratados com rasagilina administrada de uma maneira de liberação prolongada em comparação com aqueles tratados com a mesma droga por injeções diárias.

[0032] Como de fato mostrado aqui pela primeira vez, quando rasagilina está sendo administrada de uma forma de liberação prolongada, a exposição à droga ou ao seu metabolito ativo 1-aminoindano é significativamente prolongada o que permite a neuroproteção muito mais eficaz que pode melhorar notavelmente a condição do paciente. De acordo com este conceito, tanto rasagilina quanto selegilina que são inibidores de MAO-B indicadas para o tratamento da doença de Parkinson, bem como outros derivados de propargilamina, podem ser consideradas como "pró-drogas" liberando continuamente o agente ativo ou como "veículos de entrega" de propargilamina/aminoindano. Estas pró-drogas ou veículos de entrega, independentemente da sua atividade de inibição de MAO, protegem as células neuronais durante diferentes fases do processo de apoptótico por meio de uma exposição prolongada crônica a um agente ativo, tal como definido acima, ou seja, um agente ativo compreendendo uma fração de propargilamina, uma fração de aminoindano, ou ambas as frações de propargilamina e aminoindano ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas.

[0033] De acordo com a presente invenção, qualquer sal farmaceuticamente aceitável do agente ativo pode ser usado. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem estarem limitados a, o sal de mesilato, o sal de esilato, o sal de tosilato, o sal de sulfato, o sal de sulfonato, o sal de fosfato, o sal de carboxilato, o sal de maleato, sal de fumarato, o sal de tartarato, o sal de benzoato, o sal de acetato, o sal de cloridrato e o sal de bromidrato.

[0034] Em certas modalidades, o agente ativo compreendido na composição farmacêutica da presente invenção é N-propargil-1-aminoindano, um enantiômero do mesmo, um metabolito do mesmo, um análogo do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos mencionados anteriormente.

[0035] Em uma modalidade particular, o agente ativo é N-propargil-1-aminoindano, na sua forma racêmica como descrito, por exemplo, na US 6.630.514, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0036] Em outras modalidades particulares, o agente ativo é R(+)-N-propargil-1-aminoindano (rasagilina), seu S-enantiômero S(-)-N-propargil-1-aminoindano ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em modalidades mais particulares, o agente ativo é o sal de mesilato, o sal de esilato, o sal de tosilato, o sal de sulfato, o sal de sulfonato, o sal de fosfato, o sal de carboxilato, o sal de maleato, sal de fumarato, o sal de tartarato, o sal de benzoato, o sal de acetato, o sal hidrocloreto ou o sal de bromidrato ou de rasagilina ou de S(-)-N-propargil-1-aminoindano. Em modalidades preferenciais, o agente ativo é o mesilato de rasagilina, descritos, por exemplo, na US 5.532.415; esilato de rasagilina ou sulfato de rasagilina, descritos, por exemplo, na US 5.599.991, ou cloridrato de rasagilina, descrito, por exemplo, na US 6.630.514, mais preferencialmente, mesilato de rasagilina.

[0037] Em uma modalidade particular, o agente ativo é o metabolito de rasagilina 1-aminoindano ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0038] Ainda em outras modalidades particulares, o agente ativo é um análogo de N-propargil-1-aminoindano, um enantiômero do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Exemplos de tais análogos incluem os compostos descritos na US 5.486.541, tais como, mas não limitados a, 4-fluoro-N-propargil-1-aminoindano, 5-fluoro-N-propargil-1-aminoindano e 6-fluoro-N-propargil-1-aminoindano, e os compostos descritos na US 6.251.938, tais como, mas não limitados a 3-(N-metil,N-propil-carbamilóxi)- $\alpha$ -metil-N'-propargil fenetilamina; 3-(N,N-dimetil-carbamilóxi)- $\alpha$ -metil-N'-metil, N'-propargil fenetilamina, 3-(N-metil,N-hexil-carbamilóxi)- $\alpha$ -metil-N'-metil,N'-propargil fenetilamina; 3-(N-metil, N-ciclohexil-carbamilóxi)- $\alpha$ -metil-N'-metil-N'-propargil fenetilamina e 3-(N-metil, N-hexil-carbamilóxi)- $\alpha$ -metil-N'-metil, N'-propargil fenetilamina; compostos descritos na US 6.303.650, tal como, mas não limitado a, 6-(N-metil, N-etil-carbamilóxi)-N'-propargil-1-aminoindano, 6-(N,N-dimetil-carbamilóxi)-N'-metil-N'-propargil-1-aminoindano, 6-(N-metil,N-etil-carbamilóxi)-N'-propargil-1-aminotetralina; 6-(N,N-dimetil-tiocarbamilóxi)-1-aminoindano, 6-(N-propil-carbamilóxi)-N'-propargil-1-aminoindano; 5-cloro-6-(N-metil,N-propil-carbamilóxi)-N'-propargil-1-aminoindano, e 6-(N-metil),N-propil-carbamilóxi)-N'-propargil-1-aminoindano, e os compostos descritos na US 6.462.222, tal como, mas não limitado a, 6-(N-metil,N-etil-carbamilóxi)-N'-metil-N'-propargil-1-aminoindano.

[0039] Em outras certas modalidades, o agente ativo compreendido na composição farmacêutica da presente invenção é propargilamina, uma propargilamina alifática, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[0040] Em uma modalidade particular, o agente ativo é propargilamina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0041] Em outras modalidades particulares, o agente ativo é uma propargilamina alifática descrita na US 5.169.868, US 5.840.979 ou US 6.251.950, tal como, sem ser limitada a N-(1-heptil)propargilamina, N-(1-octil) propargilamina, N-(1-nonil)propargilamina, N-(1-decil)propargilamina, N-(1-undecil)propargilamina, N-(1-dodecil)propargilamina, N-(2-butil)-propargilamina, N-(2-pentil)propargilamina, N-(2-hexil)propargilamina, N-(2-heptil) propargilamina, N-(2-octil)propargilamina, N-(2-nonil)propargilamina, N-(2-decil) propargilamina, N-(2-undecil)propargilamina, N-(2-dodecil)propargilamina, N-(1-butil)-N-metilpropargilamina, N-(2-butil)-N-metilpropargilamina, N-(2-pentil)-N-metilpropargilamina, (1-pentil)-N-metilpropargilamina, N-(2-hexil)-N-metilpropargilamina, (2-heptil)-N-metilpropargilamina, N-(2-decil)-N-metilpropargilamina, (2-dodecil)-N-metilpropargilamina; um enantiômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0042] Em certas modalidades adicionais, o agente ativo compreendido na composição farmacêutica da presente invenção é a selegilina, desmetilselegilina, pargilina ou clorgilina.

[0043] Ainda em uma certa modalidade adicional, o agente ativo compreendido na composição farmacêutica da presente invenção é (N-metil-N-propargil)-10-aminometil-dibenzo[b,f]oxepina, também conhecido como CGP 3466 e descrito em Zimmermann *et al.* (1999).

[0044] Todas as patentes dos EUA e outras publicações mencionadas acima são aqui incorporadas por referência na sua totalidade como se totalmente descrito aqui.

[0045] O termo "liberação prolongada", "liberação controlada" ou "liberação sustentada", como aqui utilizado indistintamente, refere-se a um modo de liberação de um agente ativo a partir da sua formulação de modo que este seja absorvido pelo corpo ao longo de um período de tempo. Uma formulação de liberação prolongada de um agente ativo pode ser conseguida, por exemplo, incorporando o agente ativo em uma rede de substância que o corpo é lento para se dissolver, de tal modo que o ingrediente ativo lentamente e regularmente drena do revestimento,

ou inchando o agente ativo, para formar um gel com uma superfície quase impenetrável, em que a droga sai lentamente da camada semi-permeável.

[0046] Princípios importantes no desenvolvimento de um produto de liberação controlada são liberação da substância no local pretendido (direcionamento); a uma taxa constante, e dentro da janela terapêutica requerida. Mecanismos baseados no princípio de Sistema Controlado por Solvente, tais como inchaço e sistemas de osmose, que mantêm uma concentração constante da substância ativa no sangue durante longos períodos de tempo, atingem níveis de drogas mais eficazes com menos efeitos secundários. Em outras palavras, a janela terapêutica é a dosagem de uma medicação entre a quantidade que dá um efeito (dose eficaz) e a quantidade que dá mais efeitos adversos do que os efeitos desejados. Nessa medida, o perfil de dissolução de cada droga deve ser projetado de acordo com a biodisponibilidade do indivíduo, local de ação e propriedades de absorção de cada composto.

[0047] A composição farmacêutica da invenção deve prover a liberação controlada da droga, isto é, o agente ativo. Em certas modalidades, a droga é liberada da composição farmacêutica em uma forma de liberação controlada de zero, primeiro, segundo ou qualquer outro perfil de liberação (ordem N<sup>th</sup>). A liberação controlada da droga deve preferencialmente ser lenta e, em certas modalidades a composição farmacêutica é formulada de modo a prover a liberação de droga sustentada contínua, liberação de droga pulsátil, liberação de droga de várias fases, ou uma combinação destas.

[0048] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser preparadas por técnicas convencionais, por exemplo, como descrito em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>a</sup> Ed., 1995, podem estar em qualquer forma convencional, e podem ser providas em uma variedade de dosagens.

[0049] As composições podem ser formuladas para qualquer rota adequada de administração, por exemplo, administração intravenosa, intra-arterial, intramuscular, subcutânea ou intraperitoneal, mas elas são de preferência formuladas para administração oral.

[0050] A dosagem irá depender do estado do paciente, e será determinada como considerado adequado pelo médico. Em modalidades particulares, a dosagem é de 0,1-2,0; de preferência 0,2-1,5; mais preferencialmente 0,5-1,0; mg por dia para um adulto de 60 kg. As composições da invenção podem ser administradas, por exemplo, continuamente, diariamente, duas vezes por dia, três

vezes por dia ou quatro vezes ao dia, por períodos de duração diferentes, por exemplo, semanas, meses, anos ou décadas.

[0051] A composição farmacêutica da invenção pode ser, por exemplo, sob a forma de uma suspensão aquosa injetável estéril ou oleaginosa, que pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando agentes de dispersão, umidificadores ou de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução injetável estéril ou suspensão em um diluente parentericamente aceitável atóxico ou solvente. Veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados incluem, sem limitação, a água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio.

[0052] As composições farmacêuticas de acordo com a invenção, quando formuladas para administração oral podem estar na forma de comprimidos, hóstias, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis, emulsões, cápsulas duras ou moles, ou xaropes ou elixires. As composições farmacêuticas destinadas à utilização oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e podem compreender ainda um ou mais agentes selecionados de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes a fim de prover preparações farmacêuticamente elegantes e palatáveis. Os comprimidos contêm o agente ativo em admistura com excipientes farmacêuticamente aceitáveis atóxicos, que sejam adequados para a fabricação de comprimidos. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e de desintegração, por exemplo, amido de milho ou ácido algínico; ligantes e agentes lubrificantes. Os comprimidos são preferencialmente revestidos utilizando técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e, assim, prover uma liberação prolongada da droga durante um longo período. Por exemplo, um material retardador tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado. Eles também podem ser revestidos utilizando as técnicas descritas na Patente US N<sup>os</sup> 4.256.108, 4.166.452 e 4.265.874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para liberação controlada. A composição farmacêutica da invenção pode também estar sob a forma de tabelas de camada dupla, em que duas ou mais camadas distintas de granulação comprimidas em conjunto com as camadas individuais encontrando-se uma em cima da outra, com cada camada separada formulada para prover um modo diferente de liberação da droga.

Composição farmacêutica oral da invenção pode também estar sob a forma de emulsão de óleo-em-água.

[0053] As composições farmacêuticas da presente invenção podem também ser formuladas como matriz de liberação controlada, por exemplo, como comprimidos de matriz de liberação controlada em que a liberação de um agente ativo solúvel é controlada fazendo com que o ativo difunda através de um gel formado após o inchaço de um polímero hidrofílico trazido em contato com líquido de dissolução (*in vitro*) ou fluido gastrointestinal (*in vivo*). Muitos polímeros foram descritos como capazes de formar tal gel, por exemplo, derivados de celulose, em particular os éteres de celulose tais como hidroxipropil-celulose, hidroximetil celulose, metilcelulose ou hidróxipropil-metil-celulose, e entre as diferentes qualidades comerciais desses éteres são aqueles mostrando viscosidade bastante elevada. Em outras configurações, as composições compreendem o agente ativo formulado para liberação controlada na forma de dosagem microencapsulada, em que pequenas gotículas de agente ativo são rodeadas por um revestimento ou uma membrana para formar partículas na faixa de alguns micrômetros a alguns milímetros.

[0054] Outra formulação contemplada é sistemas de depósito, com base em polímeros biodegradáveis em que o polímero degrada, o agente ativo é liberado lentamente. A classe mais comum de polímeros biodegradáveis são os poliésteres hidroliticamente lábeis preparados a partir de ácido lático, ácido glicólico ou combinações dos mesmos.

[0055] A composição farmacêutica da invenção pode compreender um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Por exemplo, um comprimido pode compreender pelo menos um preenchedor, por exemplo, lactose, etilcelulose, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, pelo menos, um desintegrante, por exemplo, polivinilpirrolidona reticulada, pelo menos um ligante, por exemplo, polivinilpiridona, hidróxipropilmetil celulose; pelo menos um surfactante, por exemplo, laurilsulfato de sódio, pelo menos um lubrificante, por exemplo, dióxido de silício coloidal, e pelo menos um lubrificante, por exemplo, estearato de magnésio.

[0056] Exemplos 4-6 adiante descrevem a preparação de três tipos de *pellets* revestidos de liberação prolongada de mesilato de rasagilina (ER) compreendendo uma camada de droga revestindo *pellets* inertes e uma liberação prolongada, isto é, camada funcional revestindo a camada de droga (15%, 22% e 28% de camada de ER). Para a preparação da camada de droga, USP de povidona (PVP K29/32)

foi dissolvido em água destilada e mistura de etanol, a droga foi dissolvida na solução formada, e talco extra fino foi então disperso e adicionado à solução de modo a formar uma suspensão uniforme, que foi revestida em esferas de açúcar 600-710 µm (diâmetro). Para a preparação das várias espessuras de filmes de revestimento de ER, uma solução foi preparada, a partir da qual foram recolhidas amostras em diferentes pontos de tempo durante o processo de revestimento, o que corresponde a diferentes quantidades de solução de pulverização conduzindo à espessura de camada de variação. A solução consistiu de 45 cps de Ethocel (etilcelulose, um polímero de controle de liberação) dissolvida em mistura de acetona e etanol, e polietileno glicol (PEG) 4000 dissolvido em água destilada, que foram em seguida misturados em conjunto para formar uma solução homogênea. A solução funcional foi revestida sobre os *pellets* carregados de droga, tal como descrito acima, para formar filmes de ER de espessuras diferentes. Os perfis de dissolução dos *pellets* de ER diferentes foram avaliados no Aparelho 1 (cesta) do USP (United States Pharmacopeia - Farmacopéia dos Estados Unidos) a uma velocidade de rotação do eixo de 100 rpm e uma temperatura de 37°C, utilizando uma solução de fluido intestinal (IFS, pH 6,8), simulando as condições nos intestinos e, como mostrado, a taxa de velocidade de liberação foi influenciada pela espessura de filme e tiveram padrão de liberação mais lento que a camada funcional sendo mais espessa.

[0057] Exemplos 7-8 descrevem a preparação de dois tipos de *pellets* revestidos de ER de mesilato de rasagilina compreendendo uma camada de droga revestindo *pellets* inertes, uma camada de sub revestimento revestindo a referida camada de droga, e uma camada funcional revestindo camada de sub revestimento (15% e 18% de camada de ER). Para a preparação da camada de droga, povidona (PVP K25) foi dissolvido em mistura de água destilada e etanol, a droga foi dissolvida na solução formada, e talco extra fino foi então disperso e adicionado à solução formada para formar uma suspensão uniforme, que foi então revestida em esferas de açúcar 600-710 µm. A solução de sub revestimento foi preparada dissolvendo PVP K25, em mistura de água destilada e etanol, e foi, então, revestida sobre os *pellets* carregados de droga. Para a preparação da ER de espessuras diferentes revestindo filmes, uma solução foi preparada, a partir da qual amostras foram tiradas em pontos de tempo diferentes durante o processo de revestimento, correspondente às quantidades diferentes de solução pulverizada conduzindo à espessura de camada diferenciada. A solução consistiu de 45 cps de Ethocel dissolvidas em mistura de acetona e etanol e PEG 3000 dissolvido em água



destilada, onde foram em seguida misturados juntos para formar uma solução homogênea. Talco extra fino foi disperso em água destilada e adicionado à solução para formar uma suspensão uniforme, que foi, então, revestida sobre os *pellets* sub-revestidos para formar filmes de ER de espessuras diferentes. Os *pellets* obtidos foram, em seguida, misturados a seco com Aerosil 200. Os perfis de dissolução destes dois *pellets* revestidos de ER foram avaliados no Aparelho 1 do USP a 100 rpm e uma temperatura de 37°C, utilizando (i) IFS (pH 6,8), simulando as condições no intestino, (ii) solução de fluido gástrico (GFS, pH 1.2), simulando as condições em um estômago vazio, durante 2 horas, e, em seguida, no IFS durante 20 horas adicionais, e (iii) solução tampão de acetato (pH 4,5), simulando as condições em um estômago cheio, e tal como mostrado, a taxa de liberação mantida constante (dentro da faixa aceitável de  $\pm 10\%$  para o ensaio de dissolução), na faixa de pH 1,2-6,8, devido aos polímeros dependentes do pH na camada de ER, e permaneceu estável durante 3 meses, apesar da exposição às condições aceleradas de estabilidade. A taxa de liberação a partir de 15% de *pellets* revestidos de ER foi mais rápida do que aquela de 18% de *pellets* revestidos de ER devido às diferenças na espessura da camada funcional.

[0058] O exemplo 9 descreve a preparação de um terceiro tipo de *pellets* revestidos de ER de mesilato de rasagilina compreendendo uma camada de droga revestindo *pellets* inertes, uma camada de sub-revestimento, e uma camada funcional externa tendo uma percentagem mais elevada (27%) de uma camada de revestimento de ER, que foram secar misturadas com dióxido de silício, em vez de Aerosil 200 usado nos Exemplos 7-8. O perfil de dissolução dos *pellets* foi avaliado no Aparelho 1 de USP a 100 rpm e uma temperatura de 37°C, utilizando IFS (pH 6,8), e como mostrado, o padrão de liberação, neste caso, foi mais lento do que o observado para os *pellets* dos Exemplos 7-8 devido às diferenças na espessura da camada funcional.

[0059] *Pellets* de ER de mesilato de rasagilina adicionais com ou sem camada de sub-revestimento, projetados para perfis de liberação diferentes da droga, estão descritos no Exemplo 10.

[0060] Ao conceber um produto de liberação prolongada de 24 horas para administração oral, é necessário que a droga seja absorvida durante todo o tempo de liberação, ou seja, a partir de todas as partes do trato gastrointestinal, incluindo tanto o duodeno quanto o cólon. Exemplo 11 descreve um estudo de farmacocinética, em que uma dose em bolus único de rasagilina foi administrada como uma solução aquosa para o cólon, duodeno ou veia jugular dos ratos, as

amostras de sangue foram tomadas a partir dos animais aos 5 minutos de pré-dose, e 5, 15, 30, 50, 90, 150 e 200 minutos pós-dose, e níveis plasmáticos tanto de rasagilina como de seus metabolitos foram medidos. Como mostrado,  $T_{1/2}$  parental para grupos de administração colônica e de duodeno foi mais longo em comparação com o  $T_{1/2}$ , após administração IV. Além disso, a área semelhante sob valores de curva (AUC) foram calculadas para o IV e dose duodenal sugerindo uma absorção completa por via oral, enquanto que o valor de AUC após administração colônica foi de aproximadamente 28% do valor de AUC da dose IV, demonstrando a viabilidade da absorção colônica.

[0061] Em virtude dos perfis de dissolução providos para os diferentes *pellets* revestidos de ER de mesilato de rasagilina descritos acima, e o estudo descrito acima mostrando a absorção de rasagilina a partir de várias partes do trato gastrointestinal, em certas modalidades, a composição farmacêutica da presente invenção é formulada para administração oral. Em modalidades particulares, a composição farmacêutica pode ser sólida na forma de grânulos, grãos, esferas ou *pellets*, que são misturados e introduzidos em cápsulas ou sachês ou são comprimidos em comprimidos por qualquer método convencional conhecido na técnica, como mostrado em relação a alguns *pellets* de ER de mesilato de rasagilina descrito no Exemplo 10. Por exemplo, provê-se um comprimido em que o agente ativo está presente em pelo menos duas camadas separadas, isto é, um comprimido de duas camadas ou várias camadas, em que camadas são opcionalmente separadas por uma camada intermediária inativa, por exemplo, uma camada compreendendo um ou mais desintegrantes. A composição farmacêutica pode também ser um sistema semi-sólido ou líquido.

[0062] Em certas modalidades, a composição farmacêutica da invenção, quando formulada para administração oral, está na forma de uma matriz monolítica, isto é, uma estrutura incluindo um material de matriz tridimensionalmente estável tendo um tamanho e forma discretos, um comprimido, tal como um comprimido de camada dupla ou camadas múltiplas, comprimido de matriz, comprimido de desintegração, comprimido de dissolução, ou comprimido mastigável, ou uma cápsula ou sachê, por exemplo, preenchido com grânulos, grãos, esferas ou *pellets*. Em certas outras modalidades, a composição farmacêutica da invenção, quando formulada para administração oral, está na forma de um sistema de depósito, com base em polímeros biodegradáveis, em que à medida que o polímero degrada, o agente ativo é liberado lentamente. A classe mais comum de polímeros biodegradáveis são os poliésteres hidroliticamente lábeis preparados a partir de

ácido láctico, ácido glicólico ou combinações dos mesmos. Exemplos de polímeros biodegradáveis preparados a partir destes monômeros particulares incluem, sem serem limitados a, poli (D, L-lactido) (PLA), poli ácido glicólico (ácido poliglicólico; PGA) e o copolímero poli(D, L-lactido-co-glicolido) (PLGA).

[0063] Em certas modalidades particulares, a presente invenção provê uma composição farmacêutica, tal como definida acima, ou seja, uma composição farmacêutica compreendendo um agente ativo compreendendo uma fração de propargilamina, uma fração de aminoindano ou tanto frações de propargilamina quanto de aminoindano ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas, referida composição tendo o seguinte perfil de dissolução no Aparelho 1 de USP (cesto), a 50-150, de preferência 100 rpm em valor de pH de até 7,4; de preferência 1,2-6,8, a 37°C:

Tempo (horas)	Média % de agente ativo liberado
2	<30
6	30-70
12	50-85
24	>70

[0064] Composições farmacêuticas preferenciais são aquelas tendo o seguinte perfil de dissolução no Aparelho 1 de USP (cesto), a 50-150, preferencialmente 100 rpm em valor de pH de até 7,4, de preferência 1,2-6,8, a 37°C:

Tempo (horas)	Média preferencial % de agente ativo liberado
2	<30
6	30-60
12	50-70
24	>70

[0065] Em modalidades mais particulares, o agente ativo compreendido dentro desta composição é N-propargil-1-aminoindano, um enantiômero do mesmo, ou seja, a rasagilina ou S-(-)-N-propargil-1-aminoindano, um metabolito do mesmo, mais particularmente 1-aminoindano, um análogo do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos referidos anteriormente. Em modalidades mais particulares, o agente ativo compreendido dentro desta composição é a rasagilina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0066] Em certas modalidades, as composições farmacêuticas da invenção, após administração, provêem C<sub>max</sub> mais baixo e índice menor de flutuação, e conduzem a efeitos colaterais menos indesejáveis, em comparação com uma forma

de dosagem de liberação imediata. O termo "Cmax" como usado aqui, refere-se à concentração plasmática máxima de uma droga terapêutica, e o termo "índice de flutuação", tal como utilizado aqui, refere-se às variações na concentração do soro de uma droga terapêutica, como uma função do tempo após administração da droga. Efeitos colaterais indesejados de rasagilina incluem, mas não estão limitados às reações alérgicas graves (grosseirão (*rash*); urticária, coceira, dificuldade em respirar; aperto no peito, inchaço da boca, face, lábios ou língua); fezes pretas ou com sangue, sangue na urina, visão turva, alterações na capacidade ou desejo sexual, dor torácica, confusão, depressão, pupilas dilatadas, batimento cardíaco acelerado ou irregular, febre, alucinações, incapacidade de ficar parado, dormência ou formigamento das mãos ou pés; fraqueza unilateral, convulsões, sensibilidade à luz; fortes dores de cabeça, alterações na pele, pescoço dolorido ou duro; tremor; problemas pensando ou caminhando, náuseas ou vômitos sem explicação; suores incomuns, problemas de visão ou da fala, diarreia, tonturas, sonolência, boca seca; sintomas como gripe, dor de cabeça, dor de junta; tonturas; insônia; dores de estômago e nariz entupido.

[0067] Em outro aspecto, a presente invenção provê um *pellet* de liberação prolongada (ER) compreendendo:

- (i) um núcleo de *pellet* inerte;
- (ii) uma camada de droga revestindo referido núcleo de *pellet*, referida camada de droga compreendendo um agente ativo compreendendo uma fração de propargilamina, uma fração de aminoindano ou tanto fração de propargilamina quanto de aminoindano ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas, opcionalmente admisturado adequadamente com um ligante e/ou um polímero formador de filme, e ainda, opcionalmente, admisturados com um lubrificante;
- (iii) opcionalmente, uma camada de sub-revestimento de isolamento/proteção revestindo referida camada de droga; e
- (iv) uma camada de revestimento de liberação prolongada revestindo referida camada de sub-revestimento, se presente, ou referida camada de droga.

[0068] O *pellet* de ER da presente invenção pode compreender opcionalmente uma camada de sub-revestimento de isolamento/proteção revestindo referida camada de droga. O papel desta camada de sub-revestimento é isolar o material ativo a partir do revestimento de ER externo e proteger contra possíveis interações com o agente ativo que pode afetar a sua estabilidade e levar à formação de produtos de degradação de ingrediente farmacêutico ativo (API). Em

certas modalidades, a camada de sub-revestimento compreende um polímero formador de filme e, opcionalmente, um lubrificante.

[0069] O *pellet* de ER da presente invenção compreende uma camada de revestimento de ER externa, também designada aqui "uma camada funcional", revestindo ou a camada de sub-revestimento, se presente, ou a camada de droga.

[0070] Em certas modalidades, a camada de revestimento de ER compreende pelo menos um polímero de independente de pH, isto é, um polímero de inchaço/insolúvel em água/hidrofóbico e, opcionalmente, um agente de formação de poros, em que o *pellet* de liberação prolongada tem uma característica de liberação *in vitro* independente de pH. Em outras modalidades, a camada funcional compreende um polímero independente de pH, um polímero modulador de liberação hidrofílica agindo como um agente formador de poros e opcionalmente um plastificante hidrofóbico ou hidrofílico e/ou lubrificante. Em certas modalidades adicionais, a camada de revestimento de ER compreende uma mistura de um polímero de revestimento entérico dependente de pH e um polímero independente de pH, em que o *pellet* de liberação prolongada tem uma característica de liberação *in vitro* de ordem próxima de zero ou em pH ácido ou fisiológico, ou seja, em valores de pH de até 7,4.

[0071] Ligantes para uso farmacêutico são substâncias hidrófilas, tais como açúcares e polímeros de origem natural e sintética, utilizados na fabricação de formas de dosagem sólidas, devido às suas propriedades coesivas e adesivas. O papel dos ligantes é ajudar no alargamento de tamanho pela adição de coesão aos pós, provendo, assim, grânulos e comprimidos, com a força de ligação necessária. Embora ligantes melhorem o aspecto, dureza e a friabilidade destas preparações, eles não se destinam a influenciar nas taxas de dissolução ou desintegração das substâncias ativas. Ligantes de origem natural, que têm sido usados comumente no passado, incluem acácia, gelatina, amido e amido hidrolisado. Estas substâncias têm sido substituídas por ligantes de origem sintética, os mais importantes dos quais são povidona e derivados de celulose diferentes. Exemplos de ligantes que podem ser admisturados com o agente ativo no revestimento de camada de droga do *pellet* de ER da invenção incluem, sem se limitar a, um polivinil pirrolidona (PVP), hidróxipropilmetilcelulose (HPMC), hidróxipropilcelulose (HPC), celulose microcristalina, e combinações dos mesmos. O ligante pode estar presente numa quantidade de cerca de 0,5% a cerca de 20%, de preferência desde cerca de 0,5% a cerca de 10%, em peso de todo o *pellet*.

[0072] O termo "polímero formador de filme", tal como utilizado aqui refere-se a polímeros capazes de endurecer para filmes coerentes. Além disso, a propriedade física destes polímeros, que é essencial para o revestimento é a capacidade de formar filmes ou certa adesividade para o material a ser revestido. Exemplos de polímeros formadores de filme incluem, sem limitação, PVP, HPMC, HPC, celulose microcristalina e combinações dos mesmos. O polímero formador de filme, quando compreendido dentro da camada de droga pode estar presente numa quantidade de até 90% em peso de toda a camada de droga, de preferência de cerca de 0,5% a cerca de 20%, por peso do *pellet* inteiro. A quantidade de polímero formador de filme na camada de sub revestimento pode ser de até 100% em peso de toda a camada de sub-revestimento, de preferência de cerca de 0,5% a cerca de 10% em peso de todo o *pellet*.

[0073] Lubrificantes são normalmente adicionados às composições farmacêuticas para melhorar a fluidez das granulações e pós, reduzindo o atrito e carga de superfície. Além disso, eles são utilizados como agentes anti-aderência, durante o processo de revestimento. Lubrificantes particulares tais como talco e monoestearato de glicerila são normalmente utilizados em formulações de revestimento como agentes anti-aderência, o que reduz a tendência de colar em temperaturas mais baixas do produto. Outros lubrificantes, tais como dióxido de silício coloidal provêm características de fluxo desejáveis que são exploradas para melhorar as propriedades de fluxo dos pós secos em um número de processos tais como a formação de comprimidos e de encapsulamento, devido ao seu pequeno tamanho de partícula e grande área de superfície específica. Exemplos não-limitativos de lubrificantes incluem o talco, particularmente o talco extra fino, dióxido de silício coloidal, monoestearato de glicerila e combinações dos mesmos.

[0074] O lubrificante quando compreendido dentro da camada de droga pode estar presente em uma quantidade de até 30% em peso de toda a camada de droga, de preferência de cerca de 0,5% a cerca de 5%, em peso de todo o *pellet*. A quantidade de lubrificante quando compreendida dentro da camada de sub revestimento pode ser até cerca de 10% em peso de toda a camada de sub-revestimento, de preferência de cerca de 0,5% a cerca de 5%, em peso de todo o *pellet*.

[0075] Exemplos de polímeros independentes de pH que podem ser compreendidos dentro do *pellet* de ER da invenção incluem, sem serem limitados a, etilcelulose, Surelease®, copolímeros de ésteres de ácido acrílico e metacrílico tais como Eudragit® RL (poli(etilacrilato, metilmetacrilato, cloreto de

trimetilamonioetil metacrilato), 1:2:0.2), Eudragit® RS (poli(acrilato de etila, metacrilato de metila, cloreto de trimetilamonioetil de metacrilato), 1:2:0.1), Eudragit® NE (poli(etilacrilato, metilmetacrilato), 2:1), e combinações dos mesmos. O polímero independente de pH pode estar presente numa quantidade de cerca de 10% a cerca de 50%, de preferência de cerca de 10% a cerca de 30%, em peso de todo o *pellet*.

[0076] Exemplos de polímeros de revestimento entérico dependente de pH que pode estar compreendido dentro do *pellet* de ER da invenção incluem, sem limitação, Eudragit® S (poli(ácido metacrílico, acrilato de etila), 1:2), Eudragit® L 55 (poli (ácido metacrílico, acrilato de etila), 1:1), Kollicoat® (poli (ácido metacrílico, acrilato de etila), 1:1), ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCP), alginatos, carbóximetilcelulose e combinações dos mesmos. O polímero de revestimento entérico dependente de pH pode estar presente em uma quantidade de cerca de 10% a cerca de 50%, de preferência de cerca de 10% a cerca de 30%, em peso de todo o *pellet*.

[0077] O termo "agente formador de poros", tal como utilizado aqui refere-se a uma substância que dissolve no meio do corpo, formando assim os poros abertos na matriz que aumenta a taxa de difusão do agente ativo através da camada de revestimento. O tamanho dos poros formados pode, em certa medida, ser controlado pelo tamanho do material particulado sólido sendo utilizado. Para uniformidade de poros, o material particulado pode ser peneirado através de peneiras de malha mais fina sucessivamente para produzir uma faixa de tamanhos de partículas desejada. O agente formador de poros, que pode ser compreendido dentro dos *pellets* de ER da invenção é ou substância inorgânica ou orgânica, incluindo, por exemplo, polivinilpirrolidona (PVP), polietileno glicol (PEG), HPMC, HPC, metilcelulose, 1,2-propilenoglicol, lactose, sacarose, talco, particularmente o talco extra fino, e combinações dos mesmos. O agente formador de poros pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 20%, de preferência de cerca de 0,1% a cerca de 10%, em peso de todo o *pellet*.

[0078] O termo "polímero modulador de liberação hidrofílica", tal como utilizado aqui refere-se a um polímero que é solúvel em água e controla a liberação do agente ativo. No entanto, em certas modalidades, o polímero modulador de liberação hidrofílica compreendido dentro da camada de revestimento do *pellet* de ER dos atos de invenção, de fato, como um agente formador de poros. Exemplos de polímeros moduladores de liberação hidrofílica incluem, sem ser limitado a, PVP, PEG, HPMC, HPC e combinações dos mesmos. O polímero modulador de

liberação hidrofílica pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 20%, de preferência de cerca de 0,1% a cerca de 10% em peso, de todo o *pellet*.

[0079] O termo "plastificante", tal como utilizado aqui, inclui qualquer composto ou combinação de compostos capazes de plastificar ou amolecer um polímero utilizado no *pellet* de ER da presente invenção. Durante a fabricação da camada de revestimento de ER, o plastificante pode diminuir a temperatura de fusão ou temperatura de transição vítrea (temperatura de ponto de amolecimento) do polímero ou combinação de polímeros utilizados, pode alargar o peso molecular médio do referido polímero ou combinação de polímeros, e pode, além disso, reduzir a viscosidade do referido polímero ou combinação de polímeros para processamento conveniente da solução de revestimento. Exemplos não-limitativos de plastificantes incluem sebacato de dibutila; ftalato de dibutila, ésteres de citrato, tal como citrato de trietila, e triacetina; propileno glicol; poli (óxidos de alquilenos) de baixo peso molecular, tais como PEG, poli (propileno glicóis) e poli(etileno/propileno glicóis), e combinações dos mesmos. Os plastificantes podem estar presentes em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 20%, de preferência de cerca de 0,1% a cerca de 10% em peso de todo o *pellet*.

[0080] A camada de droga revestindo o *pellet* de ER da presente invenção pode compreender qualquer agente ativo, tal como definido acima, ou seja, qualquer agente ativo compreendendo uma fração de propargilamina, uma fração de aminoindano ou tanto fração de propargilamina quanto de aminoindano, ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas. Em modalidades particulares, o agente ativo é selecionado a partir de N-propargil-1-aminoindano, um enantiômero do mesmo, um metabolito do mesmo, um análogo do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em modalidades mais particulares, o agente ativo é rasagilina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0081] O *pellet* de ER da presente invenção pode compreender ingredientes inativos adicionais, tais como agente de pressão osmótica/tonicidade. Estes agentes são geralmente utilizados para a desintegração controlada por tempo quando uma entrega da droga pulsátil é necessária. Exemplos de excipientes osmóticos/de tonicidade adequados que podem ser usados na preparação do *pellet* de ER incluem, sem estarem limitados a cloreto de sódio e manitol. O agente osmótico/de tonicidade, quando compreendido no *pellet* de ER pode estar presente em uma quantidade de até 20%, de preferência de cerca de 0,5% a cerca de 10%, em peso, de todo o *pellet*.



[0082] Na modalidade particular exemplificada aqui, os *pellets* de ER exemplificados aqui compreendem um núcleo de *pellet* inerte, uma camada de droga compreendendo o agente ativo misturado com PVP como um polímero formador de filme/ligante e com talco extra fino como um lubrificante, e uma camada de revestimento de ER compreendendo etilcelulose como polímero independente de pH, e PEG como um agente formador de poros, em que a quantidade do referido polímero formador de filme/ligante é de até 90% em peso de toda a camada de droga, ou de cerca de 0,5% a cerca de 20% em peso de todo o *pellet*, a quantidade do referido lubrificante é de até 30% em peso de toda a camada de droga, ou de cerca de 0,1% a cerca de 10% em peso de todo o *pellet*, a quantidade do referido polímero independente de pH é a partir de cerca de 50% a cerca de 90% em peso de toda a camada de revestimento de ER, ou de cerca de 10% a cerca de 30% em peso de todo o *pellet*; e a quantidade do referido agente formador de poros é de cerca de 1% até cerca de 20% em peso de toda a camada de revestimento de ER, ou de cerca de 0,1% a cerca de 10% em peso de todo o *pellet*.

[0083] Em outras modalidades particulares exemplificadas aqui, o *pellet* de ER da presente invenção compreende um núcleo de *pellet* inerte, uma camada de droga compreendendo referido agente ativo admisturado com PVP como um polímero formador de filme/ligante e com talco extra fino como um lubrificante, uma camada de sub-revestimento de isolamento/proteção compreendendo PVP como um polímero formador de filme; e uma camada de revestimento de ER compreendendo etilcelulose como um polímero independente de pH, PEG como um agente formador de poros e talco extra fino como um lubrificante, em que a quantidade do referido polímero formador de filme/ligante na referida camada de droga é de até 90% em peso de toda a camada de droga, ou de cerca de 0,5% a cerca de 20% em peso de todo o *pellet*, a quantidade do referido lubrificante na referida camada de droga é de até 30% em peso de toda a camada de droga, ou de cerca de 0,1% a cerca de 10% em peso de todo o *pellet*, a quantidade do referido polímero formador de filme na referida camada de sub revestimento é de até 100% em peso de toda a camada de sub-revestimento, ou a partir de cerca de 0,5% a cerca de 20% em peso de todo o *pellet*, a quantidade do referido polímero independente de pH é de cerca de 50% a cerca de 90% em peso de toda a camada de revestimento de ER, ou desde cerca de 10% a cerca de 30% em peso de todo o *pellet*, a quantidade do referido agente formador de poro é de cerca de 1% a cerca de 20% em peso de toda a camada de revestimento de ER, ou de cerca de 0,1% a cerca de 10% em peso de todo o *pellet*; e a quantidade do referido lubrificante na

referida camada de revestimento de ER é de cerca de 0,1% a cerca de 20% em peso de toda a camada de revestimento de ER, ou cerca de 0,1% a cerca de 10%, em peso de todo o *pellet*.

[0084] Ainda em outro aspecto, a presente invenção provê uma composição farmacêutica oral compreendendo *pellets* de ER, tal como definido acima. Em certas modalidades, os *pellets* de ER compreendidos dentro desta composição são misturados com um ou mais excipientes adequados e, ou preenchidos em uma cápsula ou comprimidos em um comprimido. A preparação de tais cápsulas ou comprimidos pode ser realizada utilizando qualquer tecnologia adequada conhecida na técnica.

[0085] Exemplos de excipientes adequados que podem ser utilizados na preparação da composição farmacêutica oral incluem, sem estarem limitados a dióxidos de silício, bem como outros lubrificantes conhecidos na técnica, tal como definido acima.

[0086] Diluentes de comprimidos preenchem o tamanho de um comprimido ou cápsula, o que torna prático produzir e conveniente para o consumidor usar. Ao aumentar o volume a granel, os diluentes possibilitam ao produto final ter o volume apropriado para manuseio do paciente. Um bom diluente deve estar inerte compatível com os outros componentes da formulação, não higroscópico, relativamente barato, compatível e preferencialmente sem sabor ou de sabor agradável. Celulose vegetal (preenchimento vegetal puro) é um preenchimento popular em comprimidos ou cápsulas de gelatina duras. Fosfato de cálcio dibásico é um outro diluente de comprimido popular. Uma variedade de gorduras e óleos vegetais pode ser utilizada em cápsulas de gelatina mole. Preenchimentos de comprimidos incluem, por exemplo, lactose, manitol/Parteck®, sorbitol, amido e combinações dos mesmos.

[0087] Desintegrantes expandem e dissolvem quando molhado fazendo com que o comprimido se quebre no trato digestivo, liberando os ingredientes ativos para a absorção. Tipos de desintegrante incluem facilitadores de captação de água e promotores de ruptura de comprimido. Eles garantem que, quando o comprimido entra em contato com a água, este se decompõe rapidamente em fragmentos mais pequenos, o que facilita a dissolução. Exemplos não-limitativos de desintegrantes incluem polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), celulose de sódio/cálcio carboximetila (CMC), celulose de croscarmellose sódio hidroxipropila substituída inferior, bicarbonato de sódio, amido, glicolato de amido de sódio e combinações dos mesmos.

[0088] Os lubrificantes são adicionados em pequenas quantidades para as formulações de comprimidos e cápsulas para melhorar certas características de processamento. Mais especificamente, estes agentes evitam que os ingredientes se aglomerem e colem aos socos (*punches*) de comprimido ou máquina de preenchimento de cápsula. Lubrificantes também asseguram que a formação de comprimidos e ejeção podem ocorrer com baixo atrito entre a parede sólida e morta. Exemplos de lubrificantes incluem, sem limitação, beenato de glicerila, ácido esteárico, talco, estearato de zinco, estearato de cálcio e combinações dos mesmos.

[0089] Como mostrado na seção de Exemplos a seguir no que diz respeito em particular à rasagilina e seu metabolito 1-aminoindano, composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção são úteis para o tratamento da doença de Parkinson, e além disso, qualquer outra doença neurodegenerativa ou condição, bem como lesões ao sistema nervoso, para o qual um agente ativo como compreendido dentro desta composição tem sido descrito como sendo útil. Essas doenças neurodegenerativas ou condições incluem, sem estarem limitadas a, doença de Alzheimer, abstinência de drogas, incluindo a abstinência de psicoestimulantes, opiatos, narcóticos e barbituratos, depressão, degenerescências dependente da idade, incluindo a função renal e a função cognitiva como evidenciado pela capacidade de aprendizagem espacial; doença de Cushing dependente da pituitária em seres humanos e não-humanos; disfunção do sistema imune em seres humanos e animais; perda de peso dependente da idade em mamíferos, esquizofrenia; condições neoplásticas diferentes incluindo cânceres tais como cânceres da mama e pituitário, doença neuromuscular e neurodegenerativa; demência tal como demência senil, por exemplo, a demência do tipo de Parkinson e de Alzheimer, demência vascular e demência com corpos de Lewy, síndrome hiperativa, doença afetiva; transtorno de déficit de atenção, desordem de hiperatividade, esclerose múltipla e síndrome de Tourette. Lesões específicas ao sistema nervoso, que podem ser tratadas pela composição farmacêutica da invenção incluem, sem limitação a lesão do CNS, devido a lesão de traumatismo craniano, hipóxia, anóxia, hipoglicemia, lesão neurotóxica, acidente vascular cerebral isquêmico e trauma, bem como outros insultos nervosos onde o processo de apoptose ocorre.

[0090] Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se assim a um método para o tratamento de uma doença neurodegenerativa ou uma lesão do sistema nervoso em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a

administração ao referido indivíduo de uma composição farmacêutica tal como definida acima.

[0091] Em certas modalidades, a composição farmacêutica utilizada no método da presente invenção é formulada para administração oral. Em modalidades particulares, o método da invenção compreende a administração de uma composição farmacêutica oral formulada para liberação prolongada de um agente ativo, tal como definido acima, mais particularmente em que o agente ativo é selecionado a partir de N-propargil-1-aminoindano, um enantiômero do mesmo, um metabolito do mesmo, um análogo do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, preferencialmente em que o agente ativo é rasagilina ou um sal farmaceuticamente aceitável.

[0092] O método da presente invenção pode ser utilizado para o tratamento de qualquer doença neurodegenerativa ou uma lesão ao sistema nervoso, tal como definido acima. Em modalidades particulares, a doença neurodegenerativa é a doença de Parkinson ou doença de Alzheimer, e a lesão do sistema nervoso é um dano cerebral agudo, tal como acidente vascular cerebral ou lesão cerebral traumática.

[0093] Ainda em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se a um método para a preparação de uma formulação de liberação prolongada de um agente ativo, tal como definido acima, ou seja, um agente ativo compreendendo uma fração de propargilamina, uma fração de aminoindano ou tanto fração de propargilamina como fração de aminoindano ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas, referido método compreendendo as etapas de:

- (i) dissolver do referido agente ativo, opcionalmente adequadamente admisturado com um ligante e/ou um lubrificante, em um sistema de solvente adequado para se preparar uma suspensão uniforme;
- (ii) aplicar um revestimento da suspensão obtida em (i) em *pellets* inertes, tais como *pellets* de açúcar (*nonpareil seeds*) inertes;
- (iii) opcionalmente, revestir os *pellets* carregados de agente ativo obtidos em (ii) com uma camada de sub-revestimento de isolamento/proteção;
- (iv) revestir os *pellets* obtidos no (ii) ou (iii) com uma camada de revestimento de liberação prolongada, isto é, uma camada polimérica que permite uma liberação prolongada do referido agente ativo, obtendo-se assim referida formulação de liberação prolongada; e
- (v) opcionalmente, misturar os *pellets* revestidos obtidos no (iv) com um excipiente adequado.

[0094] O método descrito aqui, para a preparação de uma formulação de liberação prolongada de um agente ativo, tal como definido acima, pode ser realizado utilizando-se qualquer técnica adequada conhecida na técnica, por exemplo, como descrito em detalhes na seção de Exemplos adiante. Em certas modalidades, uma ou mais etapas (ii) e (iv) desse método, bem como as etapas (iii) e (v) se realizadas, são realizadas utilizando um processador de leite fluidizado.

[0095] Em certas modalidades, a formulação de liberação prolongada preparada de acordo com este método é ainda preenchida em cápsulas ou comprimida em comprimidos.

[0096] A invenção será ilustrada agora pelos seguintes Exemplos não-limitativos.

#### EXEMPLOS

[0097] Experimental

[0098] Modelos de doença de Parkinson

[0099] Os modelos experimentais da doença de Parkinson (DP) são necessários para obter percepções sobre os possíveis mecanismos patológicos da doença, e são ainda mais essenciais no desenvolvimento e teste de novas estratégias terapêuticas, quer farmacológicas ou de outra forma.

[00100] Modelo de camundongo de MPTP

[00101] Um corpo significativo de dados bioquímicos de estudos de autópsia do cérebro humano e aqueles modelos animais apontam para um processo contínuo de estresse oxidativo na substância negra que poderia iniciar a neurodegeneração dopaminérgica. Embora não se saiba se o estresse oxidativo é um evento primário ou secundário, o stress oxidativo induzido pela neurotoxina MPTP (N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) tem sido utilizado em modelos animais para investigar o processo de neurodegeneração com a intenção de desenvolver drogas neuroprotetoras antioxidantes.

[00102] MPTP é convertido no cérebro para a molécula carregada positivamente MPP<sup>+</sup> (1-metil-4-fenilpiridínio) pela enzima monoamino-oxidase (MAO)-B, provocando o parkinsonismo em primatas matando certos neurônios produzindo dopamina na substância negra. MPP<sup>+</sup> age interferindo com a fosforilação oxidativa em mitocôndrias, causando a depleção de ATP e a morte celular. Também inibe a síntese das catecolaminas, reduz os níveis de dopamina e norepinefrina cardíaca e hidroxilase de tirosina inativa.

[00103] Modelo de rato 6-OHDA

[00104] Na modelagem PD, um grande avanço veio com a introdução da catecolamina neurotoxina 6-hidróxidopamina (6-OHDA). Esta molécula é transportada para dentro dos corpos celulares e fibras tanto de neurônios dopaminérgicos quanto noradrenérgicos, e esta causa degeneração dos terminais nervosos e pode também afetar corpos celulares, em particular quando administrada às regiões do corpo celular. A neurotoxicidade de 6-OHDA é baseada no seu potente efeito inibidor sobre as enzimas respiratórias mitocondriais (complexos de cadeia I e IV). Devido aos déficits metabólicos do bloqueio destas enzimas, os neurônios não podem exercer mais as suas funções fisiológicas normais e, conseqüentemente, morrem. Uma vez que no PD, é principalmente a via dopaminérgica nigroestriatal que está sujeita à degeneração, os modelos animais foram desenvolvidos em que lesões de 6-OHDA do sistema dopaminérgico foram feitas por injeção unilateral da toxina diretamente em projeção referente principal do feixe nigroestriatal.

[00105] Preparação das amostras para a análise de HPLC de dopamina e metabolitos

[00106] Amostras de tecido estriado foram homogeneizadas em gelo com solução tampão de homogeneização de 500 µl (0,1 M de ácido perclórico, 0,02% de EDTA e 1% de ETOH) utilizando kit de homogeneização OMNI Tip da OMNI International (velocidade intermediária, 3x10 segundos com intervalos de 5 segundos). Os homogenatos foram sonicados durante 5 min e depois foram centrifugados a 15.000 rpm, a 4°C durante 15 min. Os sobrenadantes foram transferidos para tubos frescos e o teor de dopamina foi analisado por HPLC.

[00107] Exemplo 1. Estudo *in vivo* de combinações de rasagilina-pramipexol em modelo de camundongo MPTP de PD

[00108] O estudo incluiu 10 grupos de cerca de 7-9 camundongos cada, que foram tratados de acordo com a Tabela 1. Em particular, os camundongos foram administrados intraperitonealmente (IP), com MPTP para induzir o modelo de doença de Parkinson (PD), e tratado com combinações de drogas contendo uma dose constante de pramipexol, um agonista de dopamina não-ergolina indicado para o tratamento de PD de estágio inicial, e diferentes doses de rasagilina. MPTP foi injetado diariamente, durante os primeiros 5 dias (dias 0-4), e as combinações de drogas foram administradas nos dias 0-11, ou IP, ou usando a bomba ALZET (bomba micro-osmótica ALZET, modelo 1002, com uma taxa de 0,25 µl/hr, DURECT Corporation, Cupertino, EUA), para simular a liberação sustentada. Grupos 5-7 foram administrados com a combinação de droga 30 min antes da

aplicação de MPTP, diariamente durante os primeiros cinco dias (dias 0-4), e nos dias seguintes (5-11) as drogas são administradas aproximadamente ao mesmo tempo em cada dia de dosagem. A bomba ALZET foi implantada por via intraperitoneal 15-17 horas antes da primeira administração de MPTP (grupos 8-10), e a quantidade total de drogas aplicada pela bomba durante o período de dosagem foi idêntica àquela determinada para os grupos injetados IP. Os controles camundongos não tratados naive injetados com salina, e camundongos administrados com MPTP injetados com salina.

[00109] O peso corporal foi medido antes da dosagem e todos os dias durante a dosagem, e as alterações de peso de corpo individuais foram calculadas. Os sinais clínicos foram registrados duas vezes por semana ao longo de todo o estudo. No dia de terminação do estudo 12, todos os animais foram sacrificados por meio de asfixia CO<sub>2</sub>. O cérebro foi rapidamente retirado, colocado em uma placa refrigerada e dissecados. O estriado esquerdo e direito foram removidos, pesados, congelados rapidamente em nitrogênio líquido, e armazenado em -70°C até processamento adicional. Amostras de tecido estriado foram preparadas para HPLC tal como descrito em Experimental.

Tabela 1. Alocação de grupo

<b>Grupo *</b>	<b>Tratamentos (diariamente)</b>	<b>Rota de administração</b>
1 (n=8)	salina+salina	salina-IP
2 (n=8)	salina+salina de bomba de ALZET	salina-IP; bomba de ALZET
3 (n=7)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+salina	MPTP+salina-IP
4 (n=6)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+salina de bomba de ALZET	MPTP-IP; salina-bomba de ALZET
5 (n=5)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+ [rasagilina (0.1 mg/Kg)+pramipexol (0.5 mg/Kg)] em injeções de saline	MPTP+drogas-IP
6 (n=9)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+ [rasagilina (0.12 mg/Kg)+pramipexol (0.5 mg/Kg)] em injeções de salina	MPTP+drogas-IP
7 (n=9)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+ [rasagilina (0.15 mg/Kg)+pramipexol (0.5 mg/Kg)] em injeções de salina	MPTP+drogas-IP
8 (n=9)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+ [rasagilina (0.1 mg/Kg)+pramipexol (0.5 mg/Kg)] em salina na bomba de ALZET	MPTP-IP; drogas- bomba de ALZET

9 (n=8)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+ [rasagilina (0.12 mg/Kg)+pramipexol (0.5 mg/Kg)] na salina em bomba de ALZET	MPTP-IP; drogas-bomba de ALZET
10 (n=9)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+ [rasagilina (0.15 mg/Kg)+pramipexol (0.5 mg/Kg)] na salina em bomba de ALZET	MPTP-IP; drogas-bomba de ALZET

\* O número entre parênteses indica o número de camundongos no final da experiência

[00110] Como mostrado na fig. 1, quando as três combinações de rasagilina+pramipexol foram dadas IP, o seu efeito sobre os níveis de dopamina dos camundongos foram praticamente idênticos, conduzindo a um aumento no teor de dopamina para cerca de 60% em comparação com ratinhos naive. No entanto, quando as três combinações foram dadas de uma maneira de liberação sustentada (SR), usando a bomba ALZET administrando a mesma quantidade ao longo de um período de 24 horas, uma resposta de dose significativa foi mostrada, em que os níveis de dopamina foram aumentados de acordo com o aumento das doses de rasagilina. Uma vez que a quantidade de pramipexol foi a mesma em todas as combinações, o efeito observado deve ter originado a partir das doses crescentes de rasagilina, indicando um efeito altamente benéfico da administração de liberação sustentada em comparação com a liberação imediata, sobre os níveis de dopamina em cérebros de camundongos administrados MPTP.

[00111] Exemplo 2. Estudo *in vivo* do metabolito de rasagilina, aminoindano, no modelo de camundongo de MPTP de PD

[00112] Camundongos C57B1/6 machos pesando 20+/-1 g foram usados em todas as experiências (10 camundongos por grupo). MPTP foi administrado por injeção IP em uma dose de 40 mg/kg por dia durante 5 dias. Os controles foram camundongos naive não tratados injetados com salina e camundongos tratados com MPTP injetados com salina. Aminoindano foi aplicado durante 12 dias, quer por injeção IP diária ou por liberação sustentada utilizando uma bomba ALZET implantada IP. O efeito do tratamento foi avaliado através da medição da dopamina e dos seus metabolitos (ácido dihidróxifenilacético e ácido homovanílico) no estriado esquerdo e direito retirados dos camundongos no final do experimento. Amostras de tecido estriado foram preparadas para HPLC tal como descrito no Experimental.



[00113] Como mostrado na fig. 2, o tratamento com MPTP causou mais de 90% de depleção nos níveis de dopamina relativamente aos camundongos naive de controle. O tratamento com o metabolito de rasagilina, aminoindano, administrado de uma maneira de liberação sustentada (SR), usando a bomba de ALZET causou uma restauração significativa dos níveis de dopamina, em comparação com os camundongos tratados com veículo (salina) ou a mesma droga administrada em uma injeção IP diariamente.

[00114] Exemplo 3. Estudo *in vivo* de rasagilina em modelo de rato 6-OHDA de PD

[00115] Lesionar unilateralmente do Feixe do Prosencéfalo Medial (MFB) por 6-OHDA provoca a destruição unilateral dos neurônios dopaminérgicos da via nigroestriatal conduzindo à assimetria no comportamento motor dos ratos. Quando os ratos lesionados são desafiados com drogas atuando sobre o sistema de dopamina, elas exibem um comportamento rotacional ativo. Mais especificamente, a administração de anfetamina D do agente de liberação DA cria um desequilíbrio da dopamina que favorece a projeção nigroestriatal não lesionada e, portanto, produz rotações no sentido horário. O efeito do tratamento provoca mais DA se tornar disponível, e mais rotações CW são esperadas. Rotações induzidas pela droga são medidas usando um rotômetro automatizado consistindo de uma bacia de rotação e um suporte giratório anexado ao torso do rato.

[00116] Além dos resultados mostrados nos Exemplos 1-2, indicando a vantagem clara de tratamento de liberação sustentado (SR) com rasagilina ou seu metabolito, aminoindano, no desfecho (endpoint) bioquímico do teor de dopamina no modelo de camundongos de MPTP do PD, neste estudo, o efeito terapêutico da administração SR de rasagilina no desfecho (endpoint) comportamental foi testado utilizando o modelo PD de rato 6-OHDA.

[00117] Ratos Sprague-Dawley adultos machos pesando 250-300 g foram lesionados com 6-OHDA, no Feixe Prosencéfalo Mediano (MFB). Os ratos foram anestesiados com cetamina-xilazina (85:15) 0,1 ml/100 g e montados no aparelho estereotáxico. 6-OHDA foi injetado em MFB unilateral de acordo com as seguintes coordenadas estereotáxicas: AP-2.8 mm, ML-2 mm relativamente ao bregma, e DV-9 relativamente a partir de Dura. A taxa de injeção foi de 1 µL/min, utilizando uma bomba de injeção e micro-seringa Hamilton. Depois da injeção, a micro seringa foi deixada durante 5 min no local de injeção e o orifício foi fechado com cera óssea.

[00118] A mesma dose de rasagilina foi administrada quer por injeções IP diárias, durante 28 dias (a partir de 7 dias antes da administração de 6-OHDA, até

21 dias após), ou foi aplicada na taxa constante ao longo de 24 horas de cada dia, para um total de 28 dias, utilizando bomba de ALZET transplantada 7 dias antes da administração de 6-OHDA e continuar por mais 21 dias. Em ambos os casos, o tratamento foi seguido por 10 dias de lavagem de droga antes dos ratos terem sido sacrificados. No final do estudo, isto é, no dia 32 pós administração de 6-OHDA, assimetria de motor foi avaliada usando Medidor de Rota com anfetamina como um indutor. A anfetamina é um agente de liberação de dopamina e, portanto, depende do número de neurônios dopaminérgicos (DAergic) que permaneceu viável e funcional seguindo a administração de 6-OHDA. Anfetamina foi injetada IP em uma dose única de 1,5 mg/kg, seguida por 60 min de gravação de rotação sobre o Medidor de Rota.

[00119] Como mostrado na fig. 3, um efeito significativamente melhorado na rotação de líquido, isto é, de rotação em sentido horário, após subtração da rotação anti-horário (CW-CCW), foi observado nos ratos que foram tratados com rasagilina utilizando a bomba de ALZET demonstrando liberação sustentada em comparação com os tratados com rasagilina por injeções IP diárias demonstrando liberação imediata.

[00120] Exemplos 4-6. *Pellets* revestidos de liberação prolongada de rasagilina sem sub revestimento

[00121] Foram preparados *pellets* de liberação prolongada de mesilato de rasagilina (ER) sem sub revestimento tendo a composição mostrada na Tabela 2. Em particular, para a preparação da camada de droga, povidona USP (PVP K29/32) foi dissolvido em água destilada e mistura de etanol a 96%, e mesilato de rasagilina foi então dissolvido na solução formada. Talco extra fino foi disperso e adicionado à solução formada, para formar uma suspensão uniforme, a qual foi então revestida com esferas de açúcar 600-710 µm, utilizando um revestidor de leito fluido. A suspensão de revestimento funcional foi preparada dissolvendo 45 cps de Ethocel (etilcelulose; um polímero de controle de liberação) em mistura de acetona e etanol a 96%, e polietileno glicol (PEG) 4000 foi dissolvido, então, em água destilada e adicionado à solução formada. A suspensão obtida foi revestida sobre os *pellets* carregados de droga, utilizando um revestidor de leito fluido.

Tabela 2. *Pellets* revestidos ER de mesilato de rasagilina

Ingredientes	Mg/cápsula
<b><u>Núcleos - <i>pellets</i> revestidos com camadas de droga</u></b>	
Etanol a 96%	-

Água destilada	-		
Mesilato de Rasagilina	1.0		
PVP K29/32	8.0		
Talco extra fino	1.0		
Esferas de açúcar 600-710 µm	90.0		
Peso total de núcleo	100.0		
<b><u>Revestimento funcional (revestimento ER)</u></b>			
	<b>Exemplo 4</b> 15% ER	<b>Exemplo 5</b> 22% ER	<b>Exemplo 6</b> 28% ER
Acetona	-	-	-
Etanol 96%	-	-	-
Água destilada	-	-	-
45 cps de Etocel	13.9	20.3	25.8
PEG 4000	1.1	1.7	2.1
Total	115.0	122.0	127.9

[00122] Os perfis de dissolução dos diversos *pellets* revestidos ER foram avaliados sob as condições seguintes: Aparelho 1 da USP (United States Pharmacopeia - Farmacopéia dos Estados Unidos) foi utilizado para agitar um meio de dissolução (900 ml de solução de fluido intestinal, IFS, pH 6,8) a uma velocidade de rotação do eixo de 100 rpm e uma temperatura de 37°C. Os perfis de dissolução são apresentados na Tabela 3 e na Fig. 4.

Tabela 3. Dados de dissolução *in vitro* para *pellets* revestidos ER de mesilato de rasagilina dos Exemplos 4-6 na solução tampão de IFS

Tempo (hrs)	% Dissolvida		
	Exemplo 4	Exemplo 5	Exemplo 6
0	0	0	0
1	5	1	1
2	28	9	9
4	53	36	25
6	65	53	40
8	74	53	51
12	84	74	62
24	97	89	81

[00123] Exemplos 7-8. *Pellets* revestidos de liberação prolongada de rasagilina com sub revestimento

[00124] Foram preparados *pellets* ER de mesilato de rasagilina com sub-revestimento tendo a composição mostrada na Tabela 4. Em particular, para a preparação da camada de droga, povidona (PVP K25) foi dissolvido em mistura de água destilada e etanol a 96%, e mesilato de rasagilina foi então dissolvido na solução formada. Talco extra fino foi disperso e adicionado à solução formada, para formar uma suspensão uniforme, a qual foi então revestida com esferas de açúcar 600-710 µm utilizando um revestidor de leito fluido. A solução de sub-revestimento foi preparada por dissolução de PVP K25, em mistura de água destilada e etanol a 96%, e a solução obtida foi então revestida sobre os *pellets* carregados de droga, utilizando um revestidor de leito fluido. A suspensão de revestimento funcional foi preparada dissolvendo 45 cps de Ethocel em mistura de acetona e etanol a 96%, e PEG 3000 foi então dissolvido em água destilada e adicionado à solução formada. Talco extra fino foi disperso e adicionado à solução formada, para formar uma suspensão uniforme, a qual foi, então, revestida sobre *pellets* sub-revestidos utilizando um revestidor de leito fluido. Mistura seca de *pellets* ER de rasagilina e Aerosil 200 foi preparada utilizando *Tumbler Bin Blender* (misturador).

[00125] Os perfis de dissolução dos diversos *pellets* revestidos ER foram avaliados sob as condições usadas nos Exemplos 4-6, e estão mostrados na Tabela 5 e na fig. 5. Dados de dissolução *in vitro* para os *pellets* revestidos ER de mesilato de rasagilina do Exemplo 7 (15% de ER) em (i) solução tampão de IFS (pH 6,8), simulando as condições no intestino, (ii) solução tampão de GFS (solução de fluido gástrico) (pH 1,2), simulando as condições em um estômago vazio, (iii) solução tampão de GFS durante 2 horas e, em seguida solução tampão de IFS durante 20 horas adicionais, e (iv) solução tampão de acetato (pH 4,5), simulando as condições em um estômago cheio, são mostrados na Fig. 6. Dados de estabilidade *in vitro* em solução tampão de IFS para os mesmos *pellets* revestidos ER no tempo zero (imediatamente após produção), após 1 mês em condições de estabilidade acelerada (40°C, 75% de umidade), e depois de 2 e 3 meses nas mesmas condições aceleradas são mostradas na fig. 7.

Tabela 4. *Pellets* revestidos ER de mesilato de rasagilina

Ingredientes	Mg/cápsula
<b>Núcleos - <i>pellets</i> revestidos em camadas de droga</b>	
Etanol a 96%	-

Água destilada	-	
Mesilato de Rasagilina	1.0	
PVP K25	8.0	
Talco extra fino	1.0	
Esferas de açúcar 600-710µm	90.0	
Peso total de núcleo	<u>100.0</u>	
<b>Núcleos - pellets sub-revestidos</b>		
Água destilada	-	
Etanol a 96%	-	
PVP K25	3.0	
Peso de núcleo SC total	<u>103.0</u>	
<b>Revestimento funcional (revestimento ER)</b>		
	<b>Exemplo 7</b> 15% ER	<b>Exemplo 8</b> 18% ER
Acetona	-	-
Etanol 96%	-	-
Água destilada	-	-
45 cps de Etocel	13.90	16.68
PEG 3000	0.78	0.93
Talco extra fino	0.78	0.93
Peso de pellets ER total	<u>118.45</u>	<u>121.54</u>
<b>Mistura seca</b>		
Aerosil 200	0.22	0.11
Total	<u>118.67</u>	<u>121.65</u>

Tabela 5. Dados de dissolução in vitro para pellets revestidos ER de mesilato de rasagilina dos Exemplos 7-8 na solução tampão de IFS

Tempo (hrs)	% Dissolvida	
	Exemplo 7	Exemplo 8
0	0	0
1	5	3
2	25	14
4	45	37
6	59	52

8	67	61
10	74	66
12	78	71
16	79	76
20	86	81
24	87	85

[00126] Exemplo 9. Caps de liberação prolongada de rasagilina com sub-revestimento

[00127] *Pellets* ER de mesilato de rasagilina com sub-revestimento tendo a composição apresentada na Tabela 6 foram preparados como descrito nos Exemplos 7-8, exceto pelo fato de que o dióxido de silício coloidal foi usado em vez de Aerosil 200 para a preparação da mistura seca. O perfil de dissolução destes *pellets* revestidos ER preparados foi avaliado sob as condições usadas nos Exemplos 4-8, e é mostrado na Tabela 7 e fig. 8.

Tabela 6. *Pellets* revestidos ER de mesilato de rasagilina com sub-revestimento

Ingredientes	Mg/cápsula 27% ER
<b>Núcleos - <i>pellets</i> revestidos em camadas de droga</b>	
Etanol a 96%	-
Água destilada	-
Mesilato de Rasagilina	1.59
PVP K25	12.60
Talco extra fino	1.56
Esferas de açúcar 600-710µm	141.73
Peso total de núcleo	157.48
<b>Núcleos - <i>pellets</i> sub-revestidos</b>	
Água destilada	-
Etanol a 96%	-
PVP K25	4.72
Peso de núcleo SC total	162.2
<b>Revestimento funcional (revestimento ER)</b>	

Acetona	-
Etanol 96%	-
Água destilada	-
45 cps de Etocel	39.42
PEG 3000	2.19
Talco extra fino	2.19
Peso de <i>pellets</i> ER total	206.0
<b>Mistura seca</b>	
Dióxido de silício coloidal	0.61
Total	206.61

Tabela 7. dado de dissolução *in vitro* para os *pellets* revestidos ER do Exemplo 9 na solução tampão de IFS

Tempo (hrs)	% Dissolvida
0	0
2	9.6
6	45.1
12	65.1
24	77.7

[00128] Exemplo 10. *Pellets* revestidos de liberação prolongada de rasagilina com/sem sub-revestimento

[00129] *Pellets* ER de mesilato de rasagilina adicionais com ou sem sub-revestimento tendo as composições mostradas nas Tabelas 8-12, podem ser preparados de acordo com o procedimento descrito nos Exemplos 4-9. Notas de Rodapé referida em cada uma das tabelas incluídas neste Exemplo aparecem na parte inferior da Tabela 16.

Tabela 8. Cápsulas ER de 0,2 mg de mesilato de rasagilina (formulação independente de pH)

Ingrediente	Faixa	Observações
<b>Ingrediente Ativo - Estratificação de Droga</b>		
0,2 mg de mesilato de rasagilina	0.1-5.0% <sup>1</sup>	Substância de Droga/API
Hidróxipropil celulose (HPC)	5-10%	Ligante <sup>3</sup>
Talco	2-5%	Lubrificante <sup>4</sup>
Esferas de Açúcar /	50-80%	Núcleos

Pellets de celulose microcristalina		
Água Purificada		
Etanol		
<b>Sub Revestimento (opcional)</b>		
Hidróxipropilmetil celulose (HPMC)	2-5%	Polímero formador de filme <sup>5</sup>
Água Purificada		
Etanol		
<b>Revestimento - Revestimento de filme funcional</b>		
Etil celulose (4-100 cps)	5-25%	Polímero independente de pH <sup>6</sup>
HPC	1-12%	Agente formador de poro <sup>7</sup>
PEG 400	0.5-3%	Plastificante <sup>8</sup>
Talco	0.5-3%	Lubrificante <sup>4</sup>
Etanol		
<b>Casco de Cápsula</b>		
caps de Gel / caps de HPMC		

Tabela 9. Cápsulas ER de 0,2 mg de mesilato de rasagilina (formulação independente de pH de entrega de droga pulsátil)

<b>Ingrediente</b>	<b>Faixa</b>	<b>Observações</b>
<b>Ingrediente Ativo - Estratificação de Droga</b>		
0,2 mg de mesilato de rasagilina	0.1-5.0% <sup>1</sup>	Substância de droga/API
PVP K-30 (Povidona)	3-8%	Ligante <sup>3</sup>
Cloreto de sódio	5-20%	Agente de pressão osmótica <sup>2</sup>
Talco	2-5%	Lubrificante <sup>4</sup>
Esferas de Açúcar/ Pellets de celulose microcristalina	50-80%	Núcleos
Água purificada		
Etanol		
<b>Revestimento- Revestimento de filme funcional</b>		
Etil celulose (4-100 cps)	5-25%	Polímero independente de pH <sup>6</sup>
PEG 400	0.5-3%	Plastificante <sup>8</sup>
Talco	0.5-3%	Lubrificante <sup>4</sup>
Etanol		
Água purificada		
<b>Casco de Cápsula</b>		



caps de Gel / caps de HPMC		
----------------------------	--	--

Tabela 10. Cápsulas de ER de 5 mg de mesilato de rasagilina (combinação de formulação de polímeros dependente de pH e independente de pH)

Ingrediente	Faixa	Observações
<b>Ingrediente Ativo - Estratificação de droga</b>		
0,2 mg de mesilato de rasagilina	0.1-5.0% <sup>1</sup>	Substância de droga / API
HPC	5-10%	Ligante <sup>3</sup>
Talco	2-5%	Lubrificante <sup>4</sup>
Esferas de Açúcar / <i>Pellets</i> de celulose microcristalina	50-80%	Núcleos
Água Purificada		
Etanol		
<b>Sub revestimento (opcional)</b>		
HPMC	2-5%	Polímero formador de filme <sup>5</sup>
Água Purificada		
Etanol		
<b>Revestimento - Revestimento de filme funcional</b>		
Etil celulose	5-25%	Polímero independente de pH <sup>6</sup>
Eudragit® L 55	1-12%	Polímero de revestimento entérico dependente de pH <sup>9</sup>
PEG 3000	1-12%	Agente formador de poro <sup>7</sup> ; Plastificante <sup>8</sup>
Dibutil sebacato (DBS)	0.5-3%	Plastificante <sup>8</sup>
Talco	0.5-3%	Lubrificante <sup>4</sup>
Etanol		
<b>Casco de Cápsula</b>		
caps de Gel / caps de HPMC		

Tabela 11. Formulação de liberação de multi fases de 5 mg de mesilato de rasagilina (IR+ER)\*

Ingrediente	Faixa	Observações
-------------	-------	-------------

	Núcleos IR	Núcleos ER	
<b>Fase 1: Ingrediente Ativo - Estratificação de Droga</b>			
5 mg de mesilato de rasagilina	0.1-5.0% <sup>1</sup>	0.1-5.0%	Substância de Droga / API
HPC	5-10%	5-10%	Ligante <sup>3</sup>
Talco	2-5%	2-5%	Lubrificante <sup>4</sup>
Esferas de açúcar/ <i>Pellets</i> de celulose microcristalina	60-90%	50-80%	Núcleos
Água purificada			
Etanol			
<b>Fase 2: Sub revestimento (opcional)</b>			
HPMC	4-10%	2-5%	Polímero formador de filme <sup>5</sup>
Água purificada			
Etanol			
<b>Sub lote 1: Liberação Imediata (IR) - proceder para mistura a seco (fase 4)</b> <b>Sub lote 2: <i>pellets</i> revestidos ER - proceder para fase 3</b>			
<b>Fase 3: revestimento ER - revestimento de filme funcional</b>			5-95% do lote
Etil celulose (4-100 cps)	NA	5-25%	Polímero independente de pH <sup>6</sup>
HPC	NA	1-12%	Agente formador de poro <sup>7</sup>
PEG 400	NA	0.5-3%	Plastificante <sup>8</sup>
DBS	NA	0.5-3%	Plastificante <sup>8</sup>
Talco	NA	0.5-3%	Lubrificante <sup>4</sup>
<b>Fase 4: Mistura a seco</b>			
<i>Pellets</i> revestidos no topo de rasagilina (eq. a 0,25-4,75 mg) - sub lote 1 - IR			
<i>Pellets</i> revestidos ER de rasagilina (eq. a 0,25-4,75 mg) - sub lote 2 -ER			
<b>Fase 5: Casco de Cápsula</b>			
Caps de Gel / caps de HPMC			

\* Ao invés de duas populações de esferas, as partículas de liberação multi-fásica também podem ser preparadas como uma população uniforme: a camada de droga (0,25-4,75 mg) sobre esferas de açúcar ou quaisquer outros núcleos inertes (fase 1) -> sub revestimento (fase 2) -> revestimento ER (fase 3) -> camada de droga adicional (0,25-4,75 mg) -> revestimento superior (como na fase 2) -> casco de cápsula.

Tabela 12. Cápsulas ER de 0,2 mg de mesilato de rasagilina (polímeros dependentes do pH; polímeros independentes do pH; ou a combinação de formulação de polímeros dependentes de pH e independentes de pH)

Ingrediente	Faixa	Observações
<b>Núcleo Ativo</b> (todos os ingredientes são misturados juntos para criar “massa molhada”, a qual é então extrudida, esferonizada, seca (FBD) e peneirada antes de proceder para a fase de sub revestimento.		
0,2 mg de mesilato de rasagilina	0,1-5,0% <sup>1</sup>	Substância de droga / API
HPC		Ligante <sup>3</sup>
Amido	20-40%	Preenchedor <sup>10</sup>
Celulose Microcristalina	20-40%	Preenchedor <sup>10</sup>
Água Purificada		
Etanol		
<b>Sub revestimento (opcional)</b>		
HPMC	2-5%	Polímero formador de filme <sup>5</sup>
Água purificada		
Etanol		
<b>Revestimento - Revestimento de filme funcional</b>		
Etil celulosa	5-25%	Polímero independente de pH <sup>6</sup>
PEG	1-15%	Agente formador de poro <sup>7</sup> ; Plastificante <sup>8</sup>
Talco	0.5-3%	Lubrificante <sup>4</sup>
Etanol		
<b>Casco de Cápsula</b>		
Caps de Gel / caps de HPMC		

[00130] As formulações de mesilato de rasagilina descritas nas Tabelas 2, 4 e 6, bem como aquelas descritas nas Tabelas 8-12 acima podem ser comprimidas em comprimidos para formular comprimidos revestidos ER de rasagilina. Para este fim, *pellets* revestidos ER de rasagilina são misturados a seco com excipientes adicionais para criar uma mistura homogênea, que é então comprimida em comprimidos que são revestidos com uma camada de revestimento superior/cosmética/não funcional (ver, por exemplo, Tabela 13).

Tabela 13. Comprimidos revestidos ER de 0,2 mg de mesilato de rasagilina

Ingrediente	Faixa	Observações
<b>Comprimidos ER de 1 mg de Rasagilina</b>		
<i>Pellets</i> revestidos ER de 0,2 mg de mesilato de rasagilina	20-70%	A partir das Tabelas 8-11

Dióxido de Silício	1-10%	Lubrificante <sup>4</sup>
Celulose Microcristalina (Avicel)	20-70%	Preenchedor/diluyente <sup>10</sup> ; desintegrante <sup>11</sup>
Estearato de Magnésio	0.1-1.5%	Lubrificante <sup>12</sup>
<b>Comprimidos revestidos ER de 1 mg de Rasagilina</b> <b>Revestimento Cosmético</b>		
Opadry (material com base em HPMC)	3-5%	Excipientes misturados para revestimento de barra cosmética/superior/de umidade
Água purificada		
Etanol		

[00131] A Tabela 14 mostra formulação de comprimidos revestidos ER de 0,2 mg de rasagilina, preparada a partir de granulação úmida, a qual é, então, seca e moída, misturada a seco, em comprimidos, e finalmente revestida com um revestimento ER.

**Tabela 14.** Comprimidos revestidos ER de 0,2 mg de mesilato de rasagilina

<b>Ingrediente</b>	<b>Faixa</b>	<b>Observações</b>
<b>Comprimidos de 1 mg de Rasagilina</b>		
0,2 mg de mesilato de rasagiline	0.1-5.0% <sup>1</sup>	Substância de droga
HPMC	5-10%	Ligante <sup>3</sup>
Amido pré-gelatinizado	30-50%	Preenchedor/diluyente <sup>10</sup> ; desintegrante <sup>11</sup>
Dióxido de silício	0.5-3%	Lubrificante <sup>4</sup>
Celulose microcristalina (Avicel)	30-50%	Preenchedor/diluyente <sup>10</sup> ; desintegrante <sup>11</sup>
Estearato de magnésio	0.1-1.5%	Lubrificante <sup>12</sup>
<b>Comprimidos revestidos ER de 1mg de Rasagilina</b>		
Etil celulose	5-15%	Polímero independente de pH <sup>6</sup>
Opadry	1-5%	Agente formador de poro <sup>7</sup>
Talco	0.5-3%	Lubrificante <sup>4</sup>
Água Purificada		
Etanol		

[00132] A Tabela 15 mostra formulação de comprimidos revestidos ER de 0,2 mg de rasagilina, preparada a partir de granulação úmida que inclui os polímeros de liberação controlada, a qual é, então, seca, moída, misturada a seco, e, finalmente, revestida com um revestimento superior.

**Tabela 15.** Comprimidos revestidos ER de 0,2 mg de mesilato de rasagilina

<b>Ingrediente</b>	<b>Faixa</b>	<b>Observações</b>
--------------------	--------------	--------------------

<b>Comprimidos de 1mg de rasagilina</b>		
0.2 mg de mesilato de rasagilina	0.1-5.0% <sup>1</sup>	Substância de droga
HPMC	30-70%	Ligante <sup>3</sup>
Amido	10-40%	Preenchedor/diluente <sup>10</sup> ; desintegrante <sup>11</sup>
Etil celulose	10-40%	Polímero independente de pH <sup>6</sup>
Estearato de Magnésio	0.1-1.5%	Lubrificante <sup>12</sup>
<b>Comprimidos revestidos ER de 1mg de rasagilina</b>		
Opadry	3-5%	Excipientes misturados para revestimento de barreira cosmética/superior/de umidade
Água purificada		
Etanol		

[00133] A Tabela 16 mostra formulação de comprimidos revestidos ER de 5 mg de rasagilina, preparada a partir de granulação úmida, a qual é em seguida seca, moída, misturada a seco, comprimida com camada dupla e finalmente revestida com um revestimento superior.

Tabela 16. Comprimidos revestidos ER de 5 mg de mesilato de rasagilina

<b>Ingrediente</b>	<b>Faixa</b>	<b>Observações</b>
<b>Camada de IR de 0,25-4,75 mg de rasagilina</b>		
5 mg de mesilato de rasagilina	0.1-5.0% <sup>1</sup>	Substância de droga
Amido	50-90%	Preenchedor/diluente <sup>10</sup> ; desintegrante <sup>11</sup>
Celulose microcristalina	10-40%	Preenchedor/diluente <sup>10</sup> ; desintegrante <sup>11</sup>
PVP	1-5%	Ligante <sup>3</sup>
Estearate de magnésio	0.5-1.5%	Lubrificante <sup>12</sup>
<b>Camada ER de 0,25-4,75 mg de rasagilina</b>		
5 mg de mesilato de rasagilina	0.1-5.0% <sup>1</sup>	Substância de droga
Amido	10-30%	Preenchedor/diluente <sup>10</sup> ; desintegrante <sup>11</sup>
Etil celulose	10-30%	Polímero independente de pH <sup>6</sup>
HPMC	40-80%	Ligante <sup>3</sup>
Estearato de magnésio	0.5-1.5%	Lubrificante <sup>12</sup>
<b>Comprimir comprimidos de camada dupla utilizando máquina de comprimido de camada dupla</b>		

<b>Comprimidos revestidos ER de 5 mg de rasagilina</b>		
Opadry	3-5%	Excipientes misturados para revestimento cosmético/revestimento superior /revestimento de barreira úmida
Água purificada		
Etanol		

<sup>1</sup> A formulação pode conter 0,2-5 mg de mesilato de rasagilina.

<sup>2</sup> Polímeros dependentes de pH adicionais ou em adição ao agente de pressão osmótica podem ser incluídos para criar a formulação de liberação de droga pulsátil.

<sup>3</sup> Ligantes alternativos incluem, por exemplo, hidróxipropilmetilcelulose (HPMC), povidona (PVP), celulose microcristalina e combinações dos referidos ligantes.

<sup>4</sup> Lubrificantes alternativos incluem, por exemplo, dióxido de silício coloidal, monoestearato de glicerila, estearato de magnésio e combinações de referidos lubrificantes.

<sup>5</sup> Polímeros formadores de filme alternativos incluem, por exemplo, HPMC, PVP, celulose microcristalina, polietilenoglicol (PEG) e combinações dos referidos polímeros formadores de filme.

<sup>6</sup> Polímeros independente de pH alternativos incluem, por exemplo, Surelease®, Eudragit® RL, Eudragit® RS, Eudragit® NE, e combinações dos referidos polímeros.

<sup>7</sup> Agentes formadores de poro alternativos incluem, por exemplo, HPMC, PVP, PEG e combinações dos referidos agentes formadores de poros.

<sup>8</sup> Plastificantes alternativos incluem, por exemplo, sebacato de dibutila/ftalato, triacetina, citrato de trietila e combinações dos referidos plastificantes.

<sup>9</sup> Polímeros de revestimento entérico dependentes de pH alternativos incluem, por exemplo, Eudragit® S, Kollicoat®, ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCP), e combinações dos referidos agentes.

<sup>10</sup> Preenchedores de comprimido alternativos, por exemplo, lactose, manitol/Parateck®, sorbitol, amido e combinações dos referidos preenchedores de comprimidos.

<sup>11</sup> Desintegrantes alternativos incluem, por exemplo, CMC de sódio/cálcio, crospovidona, croscarmelose sódica hidroxipropilcelulose pouco substituída,

bicarbonato de sódio, amido, glicolato de amido de sódio e combinações dos referidos desintegrantes.

<sup>12</sup> Os lubrificantes alternativos incluem, por exemplo, bebenato de glicerila, ácido esteárico, talco, estearato de zinco, estearato de cálcio e combinações dos referidos lubrificantes.

[00134] Exemplo 11. Absorção de rasagilina de várias partes do trato gastrointestinal

[00135] As drogas são absorvidas de modo diferente de partes diferentes do trato gastrointestinal. Para conceber um produto de liberação sustentada de 24 horas para administração oral, é necessário que a droga seja absorvida durante todo o tempo, ou seja, a partir de todas as partes do trato gastrointestinal. Sabe-se que a maioria das drogas são bem absorvidas a partir do duodeno, no entanto, muitas drogas não são bem absorvidas a partir do cólon. Uma vez que a droga permanece uma quantidade significativa de tempo no cólon antes de ser excretada do corpo, é importante avaliar a sua absorção a partir do cólon para conceber eficientemente o perfil de liberação.

[00136] Neste estudo, a rasagilina (1,5 mg/kg) foi administrada como uma solução aquosa de 0,5 mg/ml por meio de cânula de polietileno implantada um dia antes da experiência farmacocinética, para mover livremente ratos Wistar machos. As cânulas foram colocadas no cólon, duodeno ou veia jugular para administração de bolus colônico, bolus duodenal e bolus intravenoso, respectivamente. Foi feita uma administração de dose de bolus única para cada compartimento. Além disso, uma segunda cânula interior foi colocada na veia direita de cada animal, para a amostragem de sangue sistêmica. Amostras de sangue (0,5 mL) foram realizadas em 5 minutos de pré-dose, 5, 15, 30, 50, 90, 150 e 200 minutos pós-dose. Para prevenir a desidratação, volumes iguais de solução fisiológica foram administrados aos ratos após cada retirada de amostra de sangue. O plasma foi separado por centrifugação após quantificação analítica de rasagilina e do seu metabolito principal, 1-aminoindano, utilizando LC-MS-MS triplo quadropole. Análise farmacocinética não compartimental foi realizada utilizando *software* Excel. A área sob a curva (AUC) foi calculada por análise não compartimental para a amostra mensurável final utilizando o método trapezoidal de registro linear. A biodisponibilidade oral (F) da rasagilina foi calculada como a razão de percentagem de  $AUC_{(duodeno)}/AUC_{(IV)}$  ou  $AUC_{(cólon)}/AUC_{(IV)}$ .

[00137] A Tabela 17 e Fig. 9 mostram as diferenças na concentração de plasma máxima (ou pico) (C<sub>max</sub>) e AUC entre os grupos de administração do

duodeno e cólon (os dados são apresentados como média  $\pm$ SE, n = 4-5). Em particular,  $T_{1/2}$  parental foi maior para os grupos de administração do cólon e duodenal, em comparação com o  $T_{1/2}$  após administração IV. Os valores de AUC similares foram calculados para a dose IV e dose duodenal sugerindo uma absorção oral completa. A AUC após administração colônica foi de aproximadamente 28% da dose IV AUC provando a viabilidade da absorção colônica. De acordo com estes resultados, a concepção do sistema de entrega de liberação controlada de rasagilina é possível e prático.

Tabela 17. Parâmetros farmacocinéticos para rasagilina após administração de bolus IV, duodenal e colônico (1,5 mg / Kg)

Parâmetro/grupo*	Bolus IV *	Bolus Duodenal *	Bolus colônico*
Tmax (min)	-	7.5 $\pm$ 2.5	31.3 $\pm$ 7.2
Cmax (ng/ml)	-	505 $\pm$ 104	72.5 $\pm$ 21.3
$T_{1/2}$ (min)	42.7 $\pm$ 5.5	79.5 $\pm$ 11.5	75 $\pm$ 5.5
CL (ml/min/Kg)	54.3 $\pm$ 7.1	-	-
Vss (ml/Kg)	2,404 $\pm$ 408	-	-
AUC (hr·ng/ml)	23,641 $\pm$ 3,481	24,181 $\pm$ 3,967	6,632 $\pm$ 1,362
F (% da dose IV)		~100	~28

\* Cmax - concentração plasmática máxima, Tmax - hora em que ocorreu Cmax; Vss - volume de distribuição em estado estacionário; Cl - depuração por Kg; F - biodisponibilidade oral de rasagilina. Os dados são apresentados como média  $\pm$  EP (n = 4-5).

#### REFERÊNCIAS

Akao Y., Nakagawa Y., Maruyama W., Takahashi T., Naoi M., Apoptosis induced by an endogenous neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, is mediated by activation of caspase-3, *Neurosci. Lett.*, **1999**, 267, 153-156

Akao Y., Maruyama W., Shimizu S., Yi H., Nakagawa Y., Shamoto-Nagai M., Youdim M.B.H., Tsujimoto Y., Naoi M., Mitochondrial permeability transition mediates apoptosis induced by N-methyl(R)salsolinol, an endogenous neurotoxin, and is inhibited by Bcl-2 and Rasagiline, N-Propargyl-1(R)-aminoindan, *J. Neurochem.*, **2002a**, 82, 913-923

Akao Y., Maruyama W., Yi H., Shamoto-Nagai M., Youdim M.B.H., Naoi M., An anti-Parkinson's disease drug, N-propargyl-1(R)-aminoindan (rasagiline), enhances expression of anti-apoptotic Bcl-2 in human dopaminergic SH-SY5Y cells, *Neurosci. Lett.*, **2002b**, 326, 105-108



Bar-Am O., Amit T., Youdim M.B., Aminoindan and hydroxyaminoindan, metabolites of rasagiline and ladostigil, respectively, exert neuroprotective properties *in vitro*, *J. Neurochem.*, **2007**, 103(2), 500-508

Bar-Am O., Weinreb O., Amit T., Youdim M.B., The neuroprotective mechanism of 1-(*R*)-aminoindan, the major metabolite of the anti-parkinsonian drug rasagiline, *J. Neurochem.*, 2010, 112, 1131-1137

Durden D.A., Dyck L.E., Davis B.A., Liu Y.D., Boulton A.A., Metabolism and pharmacokinetics, in the rat, of (R)-N-(2-heptyl)methyl-propargylamine (R-2HMP), a new potent monoamine oxidase inhibitor and antiapoptotic agent, *Drug Metab Dispos.*, **2000**, 28, 147-154

Grossberg G., Desai A., Review of rivastigmine and its clinical applications in Alzheimer's disease and related disorders, *Expert Opin. Pharmacother.*, **2000**, 2, 653-666

Maruyama W., Boulton A.A., Davis B.A., Dostert P., Naoi M., Enantio-specific induction of apoptosis by an endogenous neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, in dopaminergic SH-SY5Y cells: suppression of apoptosis by N-(2-heptyl)-N-methylpropargylamine, *J. Neural Transm.*, **2001a**, 108, 11-24

Maruyama W., Akao Y., Youdim M.B.H., Boulton A.A., Davis B.A., Naoi M., Transfection-enforced Bcl-2 overexpression and an anti-Parkinson drug, rasagiline, prevent nuclear accumulation of glyceraldehyde-3 phosphate dehydrogenase induced by an endogenous dopaminergic neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, *J. Neurochem.*, **2001b**, 78, 727-735

Maruyama W., Takahashi T., Youdim, M.B.H., Naoi M., The anti-Parkinson drug, rasagiline, prevents apoptotic DNA damage induced by peroxynitrite in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells, *J. Neural Transm.*, **2002**, 109, 467-481

Tazik S., Johnson S., Lu D., Johnson C., Youdim M.B., Stockmeier C.A., Ou X.M., Comparative neuroprotective effects of rasagiline and aminoindan with selegiline on dexamethasone-induced brain cell apoptosis, *Neurotoxicity Research*, **2009**, 15, 284-290

Tatton W.G., Chalmers-Redman R.M., Ju W.J., Mammen M., Carlile G.W., Pong A.W., Tatton N.A., Propargylamines induce antiapoptotic new protein synthesis in serum- and nerve growth factor (NGF)-withdrawn, NGF-differentiated PC-12 cells, *J Pharmacol Exp Ther.*, **2002**, 301, 753-764

Tatton W.G., Greenwood C.E., Rescue of dying neurons: a new action for deprenyl in MPTP parkinsonism, *J Neurosci Res.*, **1991**, 30, 666-672

Tatton W.G., Selegiline can mediate neuronal rescue rather than neuronal protection, *Movement Disorders* 8 (Supp. 1), **1993**, S20-S30

Weinreb O., Amit T., Bar-Am O., Yousim M.B., Rasagiline: a novel anti-Parkinsonian monoamine oxidase-B inhibitor with neuroprotective activity, *Prog Neurobiol.*, **2010**, 92(3), 330-344

Weinstock M., Selectivity of cholinesterase inhibition: Clinical implications for the treatment of Alzheimer's disease, *CNS Drugs*, **1999**, 12, 307-323

Yogev-Falach M., Amit T., Bar-Am O., Sagi Y., Weinstock M., Youdim M.B.H., The involvement of mitogen-activated protein (MAP) kinase in the regulation of amyloid precursor protein processing by novel cholinesterase inhibitors derived from rasagiline, *FASEB J.*, **2002**, 16, 1674-1676

Youdim M.B.H., Weinstock M., novel neuroprotective anti-Alzheimer drugs with antidepressant activity derived from the anti-Parkinson drug, rasagiline, *Mechanisms of Ageing & Developments*, **2002a**, 123, 1081-1086

Youdim M.B.H., Gross A., Finberg J.P.M., Rasagiline [N-Propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B, *Br. J. Pharmacol.*, **2001a**, 132, 500-506

Youdim M.B.H., Wadia A., Tatton N.A., Weinstock M., The anti-Parkinson drug rasagiline and its cholinesterase inhibitor derivatives exert neuroprotection unrelated to MAO inhibition in cell culture and *in vivo*, *Ann N Y Acad Sci*, **2001b**, 939, 450-458

Zimmermann K, Waldmeier P.C., Tatton W.G., Dibenzoxepines as treatments for neurodegenerative diseases, *Pure Appl Chem*, **1999**, 71, 2039-2046

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica oral, **caracterizada** pelo fato de que é formulada para liberação prolongada de um agente ativo selecionado de R-(+)-N-propargil-1-aminoindano (rasagilina), S-(-)-N-propargil-1-aminoindano, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, referida composição compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e *pellets* de liberação prolongada, cada um compreendendo:

- (i) um núcleo de *pellet* inerte;
- (ii) uma camada de droga revestindo referido núcleo de pellet, referida camada de droga compreendendo referido agente ativo opcionalmente admisturado adequadamente com um ligante e/ou um polímero formador de filme, e adicionalmente admisturado opcionalmente com um lubrificante;
- (iii) opcionalmente uma camada de sub-revestimento de isolamento/proteção revestindo referida camada de droga; e
- (iv) uma camada de revestimento de liberação prolongada revestindo referida camada de sub-revestimento, quando referida camada de sub-revestimento está presente, ou revestindo referida camada de droga quando referida camada de sub-revestimento está ausente

em que:

- (a) referido ligante é uma pirrolidona de polivinila (PVP), hidroxipropilmetil celulose (HPMC), hidroxipropil celulose (HPC), celulose microcristalina, ou uma combinação dos mesmos;
- (b) referido polímero formador de filme é PVP, HPMC, HPC, celulose microcristalina, ou uma combinação dos mesmos;
- (c) referido lubrificante é talco, dióxido de silício coloidal, monoestearato de glicerila, ou uma combinação dos mesmos.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que referida camada de revestimento de liberação prolongada compreende:

- (i) pelo menos um polímero independente de pH e opcionalmente um agente formador de poro, em que o *pellet* de liberação prolongada tem uma característica de liberação *in vitro* independente de pH;
- (ii) um polímero independente de pH, um polímero modulador de liberação hidrofílica e, opcionalmente, um plastificante hidrofóbico ou hidrofílico, e/ou um lubrificante; ou

(iii) uma mistura de um polímero de revestimento entérico dependente de pH e um polímero independente de pH, em que o *pellet* de liberação prolongada tem uma característica de liberação *in vitro* de ordem próxima de zero em valor de pH de até pH 7,4.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que referida camada de sub-revestimento compreende um polímero formador de filme e opcionalmente um lubrificante.

4. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada** pelo fato de que:

(a) referido polímero independente de pH é etilcelulose, dispersão aquosa de etilcelulose, poli(etilacrilato, metilmetacrilato, cloreto de trimetilamonioetil metacrilato), 1:2:0.2, poli(etilacrilato, metacrilato de metila, cloreto de trimetilamonioetil metacrilato), 1:2:0.1, poli(etilacrilato, metilmetacrilato), 2:1, ou uma combinação dos mesmos;

(b) referido polímero de revestimento entérico dependente de pH é poli(ácido metacrílico, metilmetacrilato), 1:2, poli(ácido metacrílico, etilacrilato), 1:1, copolímero de enxerto de álcool polivinil-polietileno glicol, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP), alginatos, carboximetilcelulose, ou uma combinação dos mesmos;

(c) referido agente formador de poro é PVP, PEG, HPMC, HPC, metilcelulose, 1,2-propileno glicol, lactose, sacarose, talco, ou uma combinação dos mesmos;

(d) referido polímero modulador de liberação hidrofílica é HPMC, HPC, PVP, PEG, ou uma combinação dos mesmos; ou

(e) referido plastificante é sebacato de dibutila, ftalato de dibutila, ésteres de citrato, propileno glicol, poli(óxidos de alquilenos) de baixo peso molecular, ou uma combinação dos mesmos.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada** pelo fato de que referido plastificante é trietilcitrato, triacetina, PEG, poli(propileno glicóis), poli(etileno/propileno glicóis), ou uma combinação dos mesmos.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que cada um de referidos *pellets* de liberação prolongada compreende:

(i) um núcleo de *pellet* inerte; uma camada de droga compreendendo referido agente ativo admisturado com PVP como um polímero formador de

filme/ligante e com um talco extra fino como um lubrificante; e uma camada de revestimento de liberação prolongada ER compreendendo etilcelulose como um polímero independente de pH e PEG como um agente formador de poro, em que a quantidade do referido polímero formador de filme/ligante é até 90% em peso de toda a camada de droga, ou de 0,5% a 20% em peso do *pellet* inteiro; a quantidade do referido lubrificante é de até 30% em peso de toda a camada de droga, ou de 0,1% a 10% em peso do *pellet* inteiro; a quantidade do referido polímero independente de pH é de 50% a 90% em peso de toda a camada de revestimento de ER, ou de 10% a 30% em peso do *pellet* inteiro; e a quantidade do referido agente formador de poro é de 1% a 20% em peso de toda a camada de revestimento de ER, ou de 0,1% a 10% em peso do *pellet* inteiro; ou

(ii) um núcleo de *pellet* inerte; uma camada de droga compreendendo referido agente ativo admisturado com PVP como um polímero formador de filme/ligante e com talco extra fino como um lubrificante; uma camada de sub-revestimento de isolamento/de proteção compreendendo PVP como um polímero formador de filme; e uma camada de revestimento de ER compreendendo etilcelulose como um polímero independente de pH, PEG como um agente formador de poro, e talco extra fino como um lubrificante, em que a quantidade do referido polímero formador de filme/ligante na referida camada de droga é de até 90% em peso de toda a camada de droga, ou de 0,5% a 20% em peso do *pellet* inteiro; a quantidade do referido lubrificante na referida camada de droga é de até 30% em peso de toda a camada de droga, ou de 0,1% a 10% em peso do *pellet* inteiro; a quantidade do referido polímero formador de filme na referida camada de sub-revestimento é de até 100% em peso de toda a camada de sub-revestimento, ou de 0,5% a 20% em peso do *pellet* inteiro; a quantidade do referido polímero independente de pH é de 50% a 90% em peso de toda a camada de revestimento de ER, ou de 10% a 30% em peso do *pellet* inteiro; a quantidade do referido agente formador de poro é de 1% a 20% em peso de toda a camada de revestimento de ER, ou de 0,1% a 10% em peso do *pellet* inteiro; e a quantidade do referido lubrificante na referida camada de revestimento de ER é de 0,1% a 20% em peso de toda a camada de revestimento de ER, ou de 0,1% a 10%, em peso do *pellet* inteiro.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que referidos *pellets* de liberação prolongada são misturados com um ou mais excipientes adequados e ou preenchidos em uma cápsula ou comprimidos em um comprimido.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que referido sal farmaceuticamente aceitável é selecionado dentre o sal de mesilato, o sal de esilato, o sal de tosilato, o sal de sulfato, o sal de sulfonato, o sal de fosfato, o sal de carboxilato, o sal de maleato, o sal de fumarato, o sal de tartarato, o sal de benzoato, o sal de acetato, o sal de cloridrato, ou sal de bromidrato de R-(+)-N-propargil-1-aminoindano ou de S(-)-N-propargil-1-aminoindano.

9. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizada** pelo fato de que tem um perfil de dissolução no Aparelho USP 1 (cesto) a 50-150 rpm no valor de pH de até 7,4 a 37°C, pelo qual menos do que 30% de referido agente ativo é liberado durante as primeiras duas horas; 30-70% do referido agente ativo é liberado durante as primeiras seis horas; 50-85% do referido agente ativo é liberado durante as primeiras doze horas; e mais do que 70% do referido agente ativo é liberado durante as primeiras vinte e quatro horas.

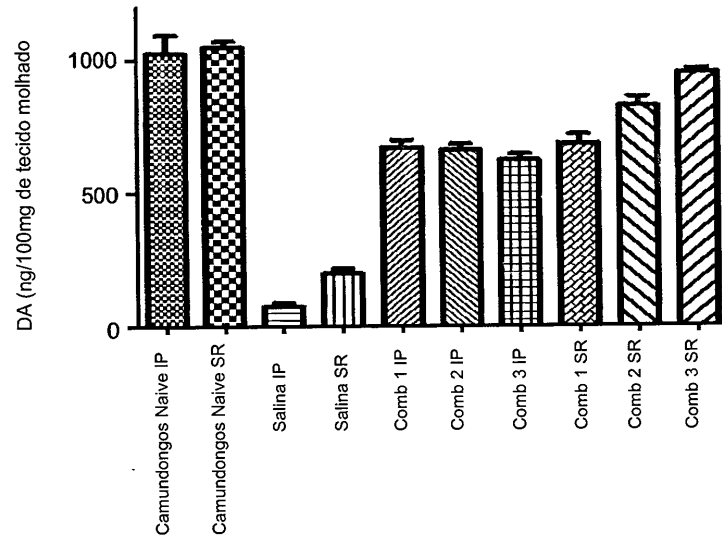
10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizada** pelo fato de que referido agente ativo é rasagilina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

11. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizada** pelo fato de que é para tratamento de uma doença neurodegenerativa ou um dano ao sistema nervoso.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizada** pelo fato de que referida doença neurodegenerativa é doença de Parkinson ou doença de Alzheimer, e referido dano ao sistema nervoso é dano cerebral agudo ou dano cerebral traumático.

13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizada** pelo fato de que é para tratamento da doença de Parkinson.

Fig. 1



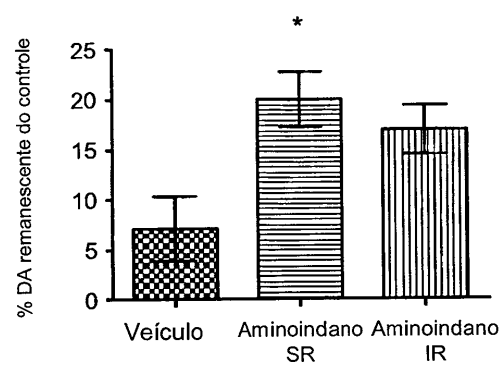
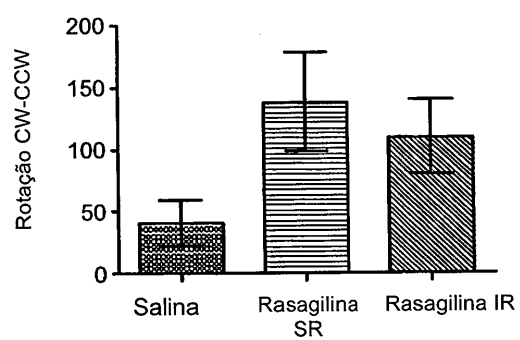
**Fig. 2****Fig. 3**



Fig. 4

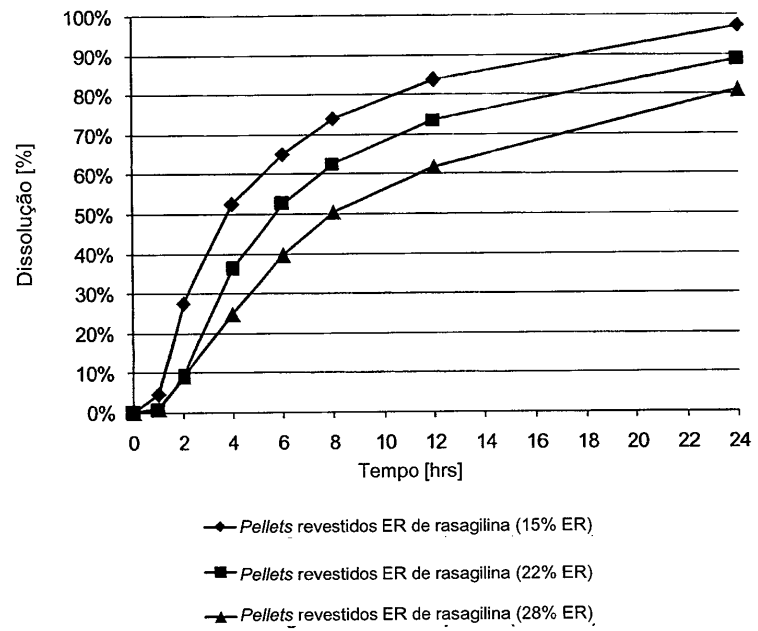


Fig. 5

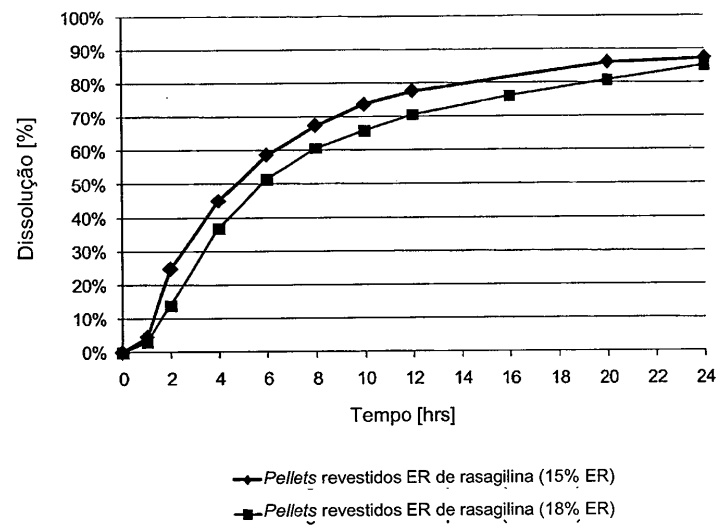


Fig. 6

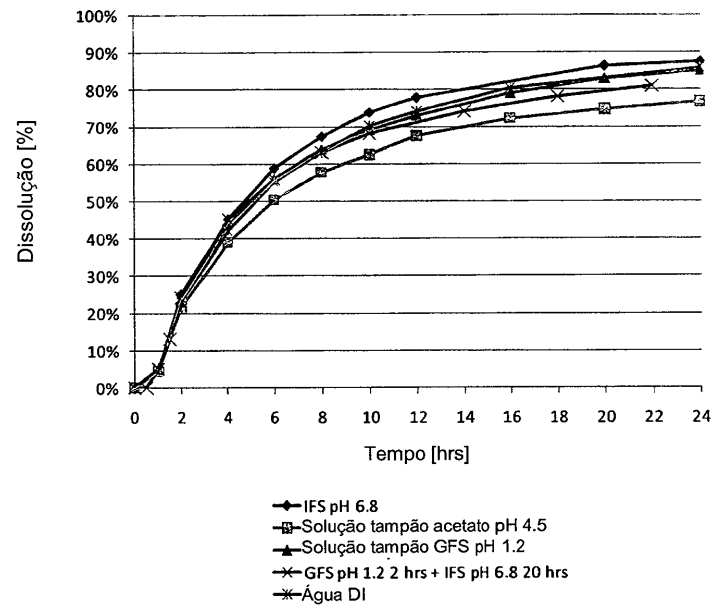


Fig. 7

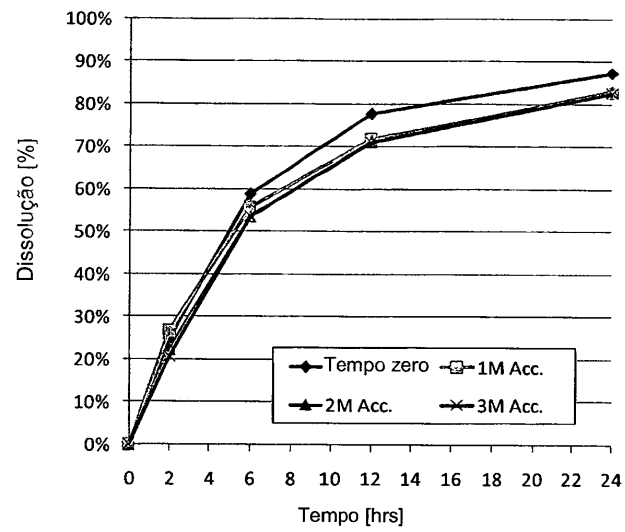


Fig. 8

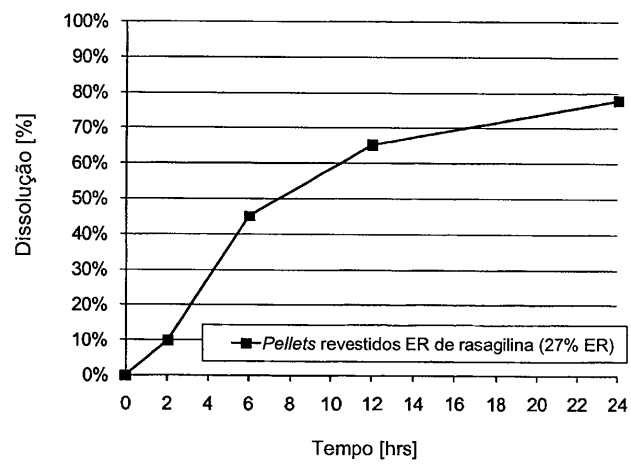


Fig. 9

