

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 948 788**

51 Int. Cl.:

A61K 31/136 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2019 PCT/US2019/015391**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2019 WO19148087**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2019 E 19743636 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023 EP 3746058**

54 Título: **Composiciones y métodos para mejorar la biodisponibilidad del 5-hidroxitriptófano**

30 Prioridad:

29.01.2018 US 201862623073 P

10.10.2018 US 201862743816 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.09.2023

73 Titular/es:

DUKE UNIVERSITY (100.0%)
2812 Erwin Road, Suite 306
Durham, NC 27705, US

72 Inventor/es:

JACOBSEN, JACOB P.R. y
CARON, MARC G.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 948 788 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para mejorar la biodisponibilidad del 5-hidroxitriptófano

5 Antecedentes

El 5-hidroxitriptófano (5-HTP) es el precursor inmediato natural de la serotonina (también conocida como 5-hidroxitriptamina, 5-HT). Se ha informado de que el 5-HTP tiene potencial terapéutico en diversos trastornos relacionados con la función del sistema nervioso central (Turner et al., 2006a), pero exhibe una rápida absorción ($T_{\text{máx.}}$ ~ 1 h) y una rápida eliminación ($T_{1/2}$ ~2 h) en seres humanos (Gijsman et al., 2002; Westenberg et al., 1982). El 5-HTP como una molécula aislada puede no ser una molécula adecuada para la terapia con fármacos, debido a los acontecimientos adversos relacionados con una rápida $C_{\text{máx.}}$ inicial tras la dosificación, y debido a la necesidad de dosificarlo 4-6 veces al día para mantener una exposición razonablemente estable al 5-HTP, un requisito de dosificación que es poco realista y poco práctico en un entorno terapéutico general (Jacobsen et al., 2016a).

La carbidopa y la benserazida son inhibidores periféricos (PDI) de la enzima aminoácido aromático descarboxilasa (AAAD). En seres humanos, el tratamiento conjunto con PDI se ha usado para mejorar la biodisponibilidad el precursor de la dopamina, la levodopa, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Freitas et al., 2016) y del precursor del 5-HT, el 5-HTP, con fines terapéuticos experimentales (Turner et al., 2006b). Para el 5-HTP, el tratamiento conjunto con PDI también puede reducir los acontecimientos adversos gastrointestinales (GI) en seres humanos, por ejemplo, náuseas, diarrea, dolor de estómago, vómitos, relacionados con la conversión de 5-HTP a 5-HT en el tracto GI (Byerley et al., 1987).

Generalmente, tanto la benserazida como la carbidopa se usan con levodopa en una proporción levodopa:PDI de 4:1 (Merck, 2017; Roche, 2015). Sin embargo, la benserazida es un inhibidor PDI más potente que la carbidopa. Por ejemplo, después de la administración oral, la benserazida es un inhibidor de la AAAD 10 veces más potente que la carbidopa en los órganos periféricos (Da Prada et al., 1987). Por consiguiente, la dosis inicial de benserazida es aproximadamente la mitad de la de carbidopa (Merck, 2017; Roche, 2015) y las dosis de benserazida y de carbidopa no se pueden sustituir de forma sencilla.

Los informes en donde usan un PDI, principalmente carbidopa, junto con 5-HTP en repetidos estudios en seres humanos han usado dosis de PDI que varían de 150 mg/día a 1000 mg/día. Tales dosis de PDI provocaron una fuerte inhibición sistémica de AAAD en todos los tejidos periféricos (es decir, todos los tejidos fuera del cerebro). La proporción 5-HTP:PDI informada está normalmente entre 4:1 y 10:1, similar a la que se usa cuando se usa PDI con levodopa para tratar la enfermedad de Parkinson. Repetidos estudios clínicos previos con 5-HTP oral y tratamiento con PDI usaron dosis de PDI > 2 mg/kg/día (dado un peso corporal de paciente de 70 kg), lo que provocó una fuerte inhibición de AAAD en todos los tejidos periféricos sistémicos. Los estudios crónicos informados en seres humanos con carbidopa y 5-HTP (por ejemplo, Kahn y Westerberg, 1985; van Hiele, 1980; van Praag, 1982) han producido niveles plasmáticos promedio de carbidopa >25 ng/ml (Verhagen Metman et al., 2015; Yeh et al., 1989), extrapolando las referencias aquí citadas.

Cuando los PDI se administran en dosis activas por vía sistémica, por ejemplo, carbidopa 1-2 mg/kg/día, junto con levodopa a pacientes mortalmente enfermos de Parkinson, no ha sido posible atribuir reacciones adversas específicamente al tratamiento con PDI, ya que es difícil separar las reacciones cuando se administran PDI y levodopa juntos. El perfil de seguridad de la terapia con PDI en ausencia de levodopa es más difícil de evaluar ya que la acción del tratamiento con PDI sobre la dopamina, adrenalina y noradrenalina periféricas (inhibe la síntesis) se compensarán con la administración concomitante de levodopa (aumenta la síntesis) (Rose et al., 1988).

Los PDI no son inhibidores específicos de AAAD; también pueden inhibir las enzimas de la vía de la quinurenina, cuyas anomalías están asociadas con el SNC, trastornos metabólicos e inmunológicos (Badawy y Bano, 2016). Asimismo, el tratamiento crónico con PDI en animales, es decir, carbidopa, benserazida, sin levodopa puede provocar efectos tóxicos significativos, que incluyen insuficiencia renal y anomalías del crecimiento (Rauws et al., 1982; Yoshimura et al., 1987). Además, en seres humanos, la deficiencia congénita del aminoácido descarboxilasa provoca graves síntomas autonómicos, del movimiento y otros, lo que indica que el tratamiento con PDI a largo plazo podría tener efectos tóxicos de amplio espectro (Manegold et al., 2009).

En general, no se ha establecido la seguridad a largo plazo del tratamiento con PDI sin tratamiento con levodopa en seres humanos de otra manera sanos, y la farmacología de los PDI conlleva el riesgo de efectos negativos en diversos sistemas fisiológicos en la periferia. Por lo tanto, sería preferible, en la medida de lo posible, la terapia en seres humanos con 5-HTP y una dosis más baja de PDI, tal como la carbidopa.

Sumario

Debe entenderse que se debe considerar que cualquier referencia a un método de tratamiento en esta solicitud se refiere a una composición para su uso en dicho método.

Como se demuestra en las figuras adjuntas, se ha descubierto inesperadamente que la carbidopa de dosis baja, particularmente en una proporción alta de 5-HTP:PDI, puede mejorar sustancialmente (>100 %) la biodisponibilidad oral del 5-HTP, sin provocar niveles plasmáticos de carbidopa sistémica en el intervalo terapéuticamente activo.

5 La presente invención se define en las reivindicaciones 1-10 de composición para su uso y en las reivindicaciones 11-15 de formulación farmacéutica/kit. La presente divulgación proporciona un método para mejorar la biodisponibilidad de 5-HTP en un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que comprende, que consiste en, o que consiste esencialmente en coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-HTP y una dosis baja de carbidopa al sujeto, mejorando de este modo la biodisponibilidad de 5-HTP en el sujeto.

10 La carbidopa de dosis baja puede producir niveles plasmáticos de carbidopa subclínicos, lo que provoca que la carbidopa actúe solo localmente en el tracto intestinal para mejorar la biodisponibilidad del 5-HTP, el que, a su vez, minimiza el riesgo de toxicidad y otros efectos fisiológicos indeseables relacionados con la exposición sistémica a la carbidopa.

15 Un método para mejorar la biodisponibilidad de 5-HTP administrado por vía entérica en un sujeto humano que lo necesite puede incluir: coadministrar por vía entérica dosis bajas de carbidopa con dicho 5-HTP, dicha carbidopa de dosis baja se proporciona en una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 o 0,2 a aproximadamente 0,5, 0,6 o 0,8 mg/kg al día (o aproximadamente 5 o 10 mg a aproximadamente 35, 50 o 60 mg al día) para mejorar de ese modo la biodisponibilidad del 5-HTP administrado por vía entérica.

20 El 5-HTP y la carbidopa se pueden administrar en una proporción de 5-HTP:carbidopa de 100:1, 80:1, 60:1 o 50:1 a 40:1, 30:1 o 20:1 de dosificación diaria.

25 Tras administrarse conjuntamente por vía entérica la carbidopa de dosis baja, el sujeto puede tener niveles plasmáticos en sangre de carbidopa de menos de 25, 20, 15, 10, 5 o 2 ng/ml.

El 5-HTP y la carbidopa de dosis baja pueden administrarse una vez, dos veces o tres veces al día.

30 La formulación se puede administrar de una manera seleccionada del grupo que consiste en una formulación oral de liberación inmediata, una formulación oral de liberación lenta, un gel intrainestinal oral, un supositorio rectal y combinaciones de los mismos.

35 El 5-HTP y la carbidopa se pueden proporcionar como una formulación de liberación lenta (LL) del 5-HTP y la carbidopa de dosis baja, en la misma forma farmacéutica o en una distinta.

40 El sujeto puede necesitar tratamiento para trastornos psiquiátricos y/o neurológicos, tales como anomalías del estado de ánimo o anomalías en el control de los impulsos o la agresión. El sujeto puede necesitar un tratamiento para la depresión, ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno por ansiedad generalizada, TOC, trastornos de control de los impulsos, tendencias suicidas, trastorno límite de la personalidad, fibromialgia, ataxia, estado de ánimo, síntomas cognitivos o conductuales y agitación relacionados con trastornos neurológicos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson), recuperación de accidente cerebrovascular, autismo, migraña, trastornos del sueño, disforia premenstrual, trastorno de estrés postraumático, depresión posparto o depresión después de un tratamiento con interferón. En algunas realizaciones, el sujeto necesita un tratamiento para la depresión, ansiedad, tendencias suicidas, trastorno obsesivo compulsivo o TDAH. El sujeto puede necesitar un tratamiento para la depresión, trastorno depresivo mayor o depresión resistente al tratamiento (sin remisión completa después del tratamiento con un inhibidor de la recaptación de serotonina).

50 El método puede comprender una monoterapia con 5-HTP y carbidopa de dosis baja. El método puede comprender un tratamiento adyuvante con 5-HTP y carbidopa de dosis baja junto con un potenciador de la serotonina. El potenciador de serotonina puede seleccionarse del grupo que consiste en inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, inhibidores de la recaptación triple, inhibidores de la monoaminooxidasa, antidepresivos tricíclicos, agonistas de la serotonina, anfetaminas, precursores de la serotonina, profármacos de la serotonina, productos intermedios en la biosíntesis de serotonina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El potenciador de serotonina puede ser un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). El potenciador de serotonina puede seleccionarse del grupo que consiste en: citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, indalpina, paroxetina, sertralina, vilazodona, vortioxetina, zimelidina y combinaciones de los mismos.

60 El 5-HTP y la carbidopa de dosis baja se pueden administrar por vía oral, opcionalmente en la misma forma farmacéutica o en una distinta.

La carbidopa de dosis baja se puede proporcionar en una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 o 0,2 a aproximadamente 0,5 mg/kg al día (o de aproximadamente 5 o 10 mg a aproximadamente 35 mg al día).

65 El 5-HTP se puede proporcionar en una dosificación diaria de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,5 o 0,75, a

aproximadamente 1, 4 o 6 gramos al día.

También se proporciona una formulación farmacéutica o kit de partes adecuado para la administración entérica que comprende 5-HTP y carbidopa de dosis baja, dicha formulación es adecuada para administrarla una vez, dos veces o tres veces al día.

La carbidopa de dosis baja en la formulación farmacéutica o kit de partes se puede proporcionar en una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 o 0,2 a aproximadamente 0,5, 0,6 o 0,8 mg/kg al día (o aproximadamente 5 o 10 mg a aproximadamente 35, 50 o 60 mg al día).

El 5-HTP y la carbidopa de dosis baja se pueden proporcionar en la formulación farmacéutica o en el kit de partes en una proporción de dosificación de 100:1, 80:1, 60:1 o 50:1 a 40:1, 30:1 o 20:1 de 5-HTP:carbidopa.

La formulación puede ser una forma farmacéutica sólida adecuada para administración oral o rectal.

La formulación de 5-HTP y/o carbidopa puede ser un comprimido, una cápsula u otra formulación de dosificación diaria; o dos comprimidos, cápsulas u otra formulación para dosificaciones de dos veces al día.

La formulación puede comprender una formulación de liberación lenta de 5-HTP y/o carbidopa. La formulación de liberación lenta puede comprender una formulación gastrorretentiva. El 5-HTP y la carbidopa de dosis baja pueden administrarse conjuntamente con una comida (por ejemplo, cuando se proporcionan como una formulación gastrorretentiva).

También se proporciona el uso de una carbidopa de dosis baja como se enseña en el presente documento en un método para mejorar la biodisponibilidad del 5-HTP en un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que comprende, que consiste en, o que consiste esencialmente en administrar conjuntamente al sujeto una dosis baja de carbidopa con el 5-HTP, mejorando de este modo la biodisponibilidad de 5-HTP en el sujeto.

Además se proporciona el uso de una carbidopa de dosis baja como se enseña en el presente documento en un método de preparación de un medicamento para mejorar la biodisponibilidad del 5-HTP en un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano).

Los aspectos anteriores y otras características de la divulgación se explican en la siguiente descripción, tomada junto con los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

FIG. 1. Efectos de la carbidopa de dosis baja sobre la elevación plasmática de 5-HTP inducida por la administración de 5-HTP. La carbidopa aumentó la elevación plasmática del 5-HTP en función de la dosis. El efecto fue similar en los ratones TS y en 5-HT_{hipo} (ratones con una deficiencia selectiva y parcial de 5-HT en el cerebro debido a una mutación de la triptófano hidroxilasa (Beaulieu et al., 2008)), lo que probablemente refleja que los dos genotipos de ratones tenían niveles plasmáticos de 5-HTP similares en el valor inicial. *denota una diferencia estadísticamente significativa del grupo tratado solamente con 200 mg/kg al día de 5-HTP. ANOVA unidireccional, prueba post-hoc de Dunnett.

FIG. 2. Efectos de la carbidopa de dosis baja en la elevación del tejido cerebral de 5-HT inducida por la administración de 5-HTP. La carbidopa aumentó la elevación del tejido 5-HT inducida por 5-HTP en función de la dosis. El efecto fue proporcionalmente más pronunciado en los ratones 5-HT_{hipo}, que debido a una menor síntesis endógena de 5-HT en el cerebro tenían niveles más bajos de 5-HT en el cerebro en el valor inicial. *denota una diferencia estadísticamente significativa del grupo tratado solamente con 200 mg/kg al día de 5-HTP. ANOVA unidireccional, prueba post-hoc de Dunnett.

Figura 3. Efectos de la carbidopa de baja dosis en la elevación del tejido cerebral de 5-HIAA inducida por la administración de 5-HTP. La carbidopa aumentó la elevación del tejido 5-HIAA inducida por 5-HTP en función de la dosis. El efecto fue proporcionalmente más pronunciado en los ratones 5-HT_{hipo}, que debido a una menor síntesis endógena de 5-HT en el cerebro tenían niveles más bajos de 5-HIAA en el cerebro en el valor inicial. *denota una diferencia estadísticamente significativa del grupo tratado solamente con 200 mg/kg al día de 5-HTP. ANOVA unidireccional, prueba post-hoc de Dunnett.

FIG. 4A-4D. Cuantificación electroquímica de carbidopa en plasma mediante HPLC. FIG. 4A: Patrón de 10 ng/ml en ácido perclórico. Pico de carbidopa visible a los 24 min. FIG. 4B: Extracto de plasma de ratón no tratado con carbidopa. No se observa pico de carbidopa. Las ondulaciones del valor inicial a los 24 min corresponden a ruido del detector. FIG. 4C: Extracto de plasma de un ratón no tratado con carbidopa, pero al plasma se le añadió carbidopa a una concentración de 2 ng/ml antes de la extracción. Pico de carbidopa visible a los 24 min. FIG. 4D: Extracto de plasma de ratón tratado con 10 mg/kg/día de carbidopa. No se observa pico de carbidopa. Las ondulaciones del valor inicial a los 24 min corresponden a ruido del detector, como se indica.

FIG. 5A-5C. Ilustración cualitativa del mecanismo de acción de la presente invención. En las condiciones del valor inicial (FIG. 5 A), no hay esencialmente 5-HTP presente en la circulación sistémica. (En el valor inicial correspondiente al cerebro, la 5-HT se sintetiza localmente en el cerebro a partir de triptófano). El tratamiento con 5-HTP de manera aislada (FIG. 5B) elevará moderadamente el 5-HTP en la circulación sistémica y elevará moderadamente la 5-HT cerebral. El tratamiento conjunto con carbidopa de baja dosis (FIG. 5C) inhibirá significativamente la aminoácido descarboxilasa localmente en el intestino, reduciendo el metabolismo de primer paso del 5-HTP, permitiendo que más 5-HTP ingrese a la circulación sistémica y provoque una elevación más fuerte de 5-HT cerebral después del tratamiento con 5-HTP en comparación con el tratamiento con 5-HTP solamente. De manera simultánea, en la circulación sistémica, los niveles de carbidopa estarán demasiado diluidos para inhibir funcionalmente la AAAD.

Símbolos: •, carbidopa. , 5-HTP.

Descripción detallada

Con el fin de promover la comprensión de los principios de la presente divulgación, a continuación, se hará referencia a las realizaciones preferidas y se usará un lenguaje específico para describir las mismas.

Los artículos "un" y "una" se usan en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa al menos un elemento y puede incluir más de un elemento.

"Aproximadamente" se usa para brindar flexibilidad a un punto final de un intervalo numérico para que un valor dado puede estar "ligeramente por encima" o "ligeramente por debajo" del punto final sin afectar el resultado deseado.

El uso en el presente documento de las expresiones "que incluye", "que comprende", o "que tiene", y variaciones de los mismos, pretende abarcar los elementos listados a continuación en el presente documento y equivalentes de los mismos, así como elementos adicionales. Las realizaciones enumeradas como "que incluye", "que comprende", o "que tiene" determinados elementos también se contempla como "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" esos determinados elementos.

La enumeración de intervalos de valores en el presente documento, solamente pretende servir como método abreviado para referirse individualmente a cada uno de los distintos valores que se encuentren dentro del intervalo, salvo que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor distinto se incorpora a la memoria descriptiva como si se enumerara de manera individual en el presente documento. Por ejemplo, si un intervalo de concentración se establece del 1 % al 50 %, se pretende que valores tales como del 2 % al 40 %, del 10 % al 30 %, o del 1 % al 3 %, etc., estén enumerados expresamente en la presente memoria descriptiva. Estos son solo ejemplos de lo que se pretende específicamente, y todas las posibles combinaciones de valores numéricos entre medio y que incluyen el valor más bajo y el valor más alto enumerados deben considerarse expresamente declaradas en esta divulgación.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento", "terapia" y/o "régimen terapéutico" se refieren a la intervención clínica realizada en respuesta a una enfermedad, trastorno o afección fisiológica manifestada por un paciente o a la que un paciente puede ser susceptible. El objetivo del tratamiento incluye el alivio o la prevención de los síntomas, ralentizar o detener la progresión o el empeoramiento de una enfermedad, trastorno o afección y/o la remisión de la enfermedad, el trastorno o la afección.

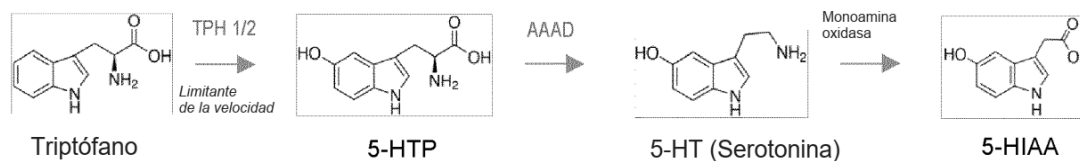
La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para producir resultados biológicos y/o clínicos beneficiosos o deseables.

Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento se refieren tanto a un ser humano como a animales no humanos. La expresión "animales no humanos" de la divulgación incluye todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos, oveja, perro, gato, caballo, vaca, pollos, anfibios, reptiles y similares.

Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece esta divulgación.

I. 5-hidroxitriptófano

El "5-hidroxitriptófano" o "5-HTP" es el precursor de la serotonina (también conocida como 5-hidroxitriptamina, 5-HT) en el cuerpo. En el cuerpo humano, el 5-HTP se sintetiza a partir del triptófano de la dieta mediante la triptófano hidroxilasa (subtipo 1 en la periferia, subtipo 2 en la mayoría de las neuronas) (Jacobsen et al., 2016a). El 5-HTP se convierte rápidamente en 5-HT mediante la aminoácido aromático descarboxilasa (AAAD), una enzima expresada de forma ubicua de alta capacidad que se encuentra insaturada bajo condiciones de línea base (Bowsher, 1986). El 5-HTP es, por lo tanto, el precursor natural, inmediato y limitante de la velocidad, de la 5-HT.



El 5-HTP administrado exógenamente, ya sea por vía oral o parenteral, eleva la síntesis cerebral y los niveles funcionales de 5-HT (es decir, 5-HT extracelular, 5-HT_{Ext.}) en modelos animales (Jacobsen et al., 2016b; Perry y Fuller, 1993), así como en seres humanos (Agren et al., 1991; Sargent et al., 1998).

Como suele ser el caso con el sistema 5-HT, la biología y la farmacología del 5-HTP parecen muy similares entre las especies de mamíferos no humanos, por ejemplo, roedores y humanos. Por ejemplo, tanto en roedores como en humanos, el único destino metabólico conocido del 5-HTP es la conversión a 5-HT, mediante la AAAD (Jacobsen et al., 2016a); en el valor inicial, los niveles plasmáticos y los niveles en el tejido de 5-HTP son muy bajos (Gijssman et al., 2002; Jacobsen et al., 2016b); y el 5-HTP exógeno de manera aislada eleva solamente de forma modesta los biomarcadores neuroendocrinos de la función cerebral 5-HT, mientras que el 5-HTP exógeno se sinergiza fuertemente con la administración concomitante de ISRS para elevar la función de la 5-HT más allá del efecto del ISRS (Fuller y Snoddy, 1980; Sargent et al., 1998). Por lo tanto, los descubrimientos sobre la farmacología del 5-HTP en roedores se extrapolan bien en seres humanos.

El 5-HTP se puede obtener fácilmente de las semillas de la planta *Griffonia simplicifolia* y está disponible en el mercado. El 5-HTP también se puede obtener mediante síntesis química (véase, por ejemplo, el documento CN103554005A). Se ha informado que la administración exógena de 5-HTP en ensayos experimentales realizados en seres humanos tiene potencial terapéutico en diversos trastornos, por ejemplo, depresión como monoterapia (Takahashi et al., 1976), depresión como tratamiento adyuvante (van Praag, 1982), ansiedad (Kahn et al., 1987), obesidad (Cangiano et al., 1992), ataxia (Trouillas et al., 1988); migraña (Nicolodi y Sicuteri, 1999), fibromialgia (Caruso et al., 1990), insomnio (Soulairac y Lambinet, 1977) y terrores nocturnos (Bruni et al., 2004).

Asimismo, el 5-HTP como monoterapia o tratamiento adyuvante mejorará la función del 5-HT en el cerebro, y el 5-HTP podría tratar trastornos adicionales, como monoterapia o tratamiento adyuvante, conocido por ser tratable con fármacos estimulantes 5-HT, que incluye, pero no limitado a, trastorno de estrés postraumático (Connor et al., 1999), fobia social (Lader et al., 2004), trastornos de ansiedad (Coric et al., 2010), agitación relacionada con el Alzheimer (Viscogliosi et al., 2017), demencia relacionada con el Alzheimer (Bartels et al., 2018), trastorno obsesivo compulsivo (Blier y Bergeron, 1996), disforia premenstrual (Steiner et al., 1995), depresión posparto (Appleby et al., 1997), bulimia (Jackson et al., 2010), trastorno por atracón (Guerdjikova et al., 2008), recuperación del accidente cerebrovascular (Mead et al., 2013) y/o afectación pseudobulbar (Sloan et al., 1992). Asimismo, un medicamento de 5-HTP podría tratar trastornos cuya patología se cree que implica una deficiencia de 5-HT, que incluye pero no limitado a, trastornos del control de impulsos (Carver et al., 2008), trastorno límite de la personalidad (Brown et al., 1982), tendencias suicidas (Asberg, 1997) y/o autismo (Veenstra-VanderWeele et al., 2012).

Después de la administración oral, el 5-HTP se absorbe rápidamente en la parte superior del intestino ($T_{\text{máx.}} \sim 1$ h) y después se elimina rápidamente (convertido a 5-HT) con una semivida de ~ 2 h (Gijssman et al., 2002; Westenberg et al., 1982). La rápida absorción está asociada con eventos adversos gastrointestinales (GI) relacionados con $C_{\text{máx.}}$, tales como náuseas, diarrea, dolor abdominal y vómito (Byerley et al., 1987; Lowe et al., 2006). Estos eventos adversos indeseables están provocados por la conversión involuntaria de 5-HTP a 5-HT en el GI (Turner et al., 2006b). De hecho, los estudios en animales sugieren que más del 50 % del 5-HTP administrado de forma exógena se convierte en 5-HT durante el transporte a través de la pared intestinal (Shindo et al., 1977). La 5-HT promueve la motilidad GI, la secreción de líquido y la sensación de dolor (Gershon, 2013), que corresponde a los eventos adversos GI observados y asociados con la administración de 5-HTP (Turner et al., 2006b). Para reducir los eventos adversos gastrointestinales inducidos por la 5-HTP, la dosis de 5-HTP en la mayoría de los ensayos tuvo que ajustarse en etapas de múltiples dosis durante múltiples días o semanas (Alino et al., 1976; van Hiele, 1980; van Praag, 1982). Esto desafortunadamente complica el tratamiento, compromete la adherencia y perjudica la eficacia clínica general (Claxton et al., 2001). En general, la rápida farmacocinética del 5-HTP hace que el 5-HTP en su forma nativa de liberación inmediata sea difícil de usar como un producto terapéutico. De hecho, actualmente no hay productos farmacéuticos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos que usen 5-HTP como un resto activo.

La corta semivida del 5-HTP requiere múltiples dosis diaria, es decir, 4-6, para mantener una exposición plasmática de 5-HTP razonablemente estable (Jacobsen et al., 2016a; van Praag, 1982). Tal régimen no es práctico en un entorno terapéutico de la vida real. La adherencia será baja y la eficacia terapéutica se verá comprometida. Afortunadamente, el suministro de liberación lenta (SR) puede mejorar notablemente y en un grado inesperado las propiedades farmacológicas del 5-HTP (véanse las patentes de EE.UU. N.º 9.468.627 y 8.969.400 de Jacobsen et al.), lo que está respaldado por datos en animales (Jacobsen et al., 2016b). Asimismo, la biodisponibilidad oral del 5-HTP parece ser modesta (Gijssman et al., 2002). Los estudios terapéuticos a menudo emplean altas dosis diaria de 5-HTP cuando el 5-HTP nativo se administra solo, por ejemplo, 900 mg/día para la obesidad (Cangiano et al., 1992). Las dosis altas de

5-HTP presentan una desventaja debido al gran tamaño de la forma farmacéutica sólida y/o varios comprimidos o cápsulas por dosis.

Como se usa en el presente documento, "formulación de liberación lenta de 5-HTP" se refiere a una formulación con la capacidad de liberar 5-HTP a una velocidad lenta, de tal manera que el plasma $T_{1/2}$ se incrementa y/o $T_{máx.}$ se retrasa en comparación con una formulación de liberación inmediata. Los términos "5-HTP a una velocidad lenta" y "5-HTP a una liberación lenta" se usan indistintamente y se refieren a la capacidad de hacer que el 5-HTP se libere en el sujeto a una velocidad más lenta que si se administrara directamente. Véase la patente de EE.UU. N.º 9.468.627 de Jacobsen *et al.* Otras expresiones que pueden usarse para tales formulaciones incluyen, pero no están limitados a, "liberación sostenida", "liberación controlada", "liberación prolongada", y "liberación de tiempo".

Por ejemplo, el 5-HTP oral de liberación inmediata normalmente tiene una $T_{1/2}$ de 2 horas aproximadamente y, por tanto, un 5-HTP de liberación lenta tendría una $T_{1/2}$ mayor que 3, 4, 5, 6 o 7 horas. En algunas realizaciones, el $T_{1/2}$ es al menos 8 horas. En algunas realizaciones, el $T_{1/2}$ es de 8, 10 o 12 horas hasta 24, 48 o 72 horas.

Como otro ejemplo, el 5-HTP oral de liberación inmediata tiene una $T_{c_{máx.}}$ de 1 a 2 horas. Por tanto, en algunas realizaciones, la formulación de liberación lenta de 5-HTP se administra y/o se formula de modo que la $T_{máx.}$ (tiempo de concentración plasmática máxima tras la administración) de 5-HTP es de al menos 2 horas, o entre 2 horas y 12 horas.

El 5-HTP se puede proporcionar en una cantidad terapéuticamente eficaz en una formulación adecuada para la administración entérica. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de 5-HTP que es suficiente para mostrar un beneficio en el sujeto. En algunas realizaciones, la formulación se proporciona en una forma farmacéutica para su uso una o dos veces al día. Véase la patente de EE.UU. N.º 8.969.400 de Bjornson *et al.*

En algunas realizaciones, se puede administrar una dosis diaria de 0,05 a 10 gramos de 5-HTP (por ejemplo, como un comprimido, cápsula u otra formulación de posología para dosis diaria, o dos comprimidos, cápsulas u otra formulación de posología para dosis de dos veces al día con la mitad de la dosis diaria en cada una). En algunas realizaciones, la dosis diaria puede ser de 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5 o 0,75, a 5, 8 o 10 gramos al día. En algunas realizaciones, la dosis diaria puede ser de 1 a 5 gramos al día. En algunas realizaciones, la dosis diaria puede ser de 1 a 3 gramos al día.

En algunas realizaciones, el 5-HTP se proporciona en una dosis diaria de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,5 o 0,75 gramos al día, a aproximadamente 1, 4 o 6 gramos al día, para sujetos humanos.

En algunas realizaciones, el 5-HTP se administra para lograr niveles plasmáticos de 5-HTP con una media de 10-100 ng/ml. En algunas realizaciones, el 5-HTP se administra para lograr niveles plasmáticos de 5-HTP con una media de 100-1000 ng/ml. En algunas realizaciones, el 5-HTP se administra para lograr niveles plasmáticos de 5-HTP con una media de 1000-10000 ng/ml.

II. Carbidopa de dosis baja

La carbidopa inhibe la aminoácido aromático descarboxilasa (AAAD), la enzima que cataliza la conversión de 5-HTP a 5-HT, la conversión de levodopa en dopamina, y otras reacciones metabólicas similares (Bowsher R.R., 1986). Las dosis terapéuticas de mantenimiento de carbidopa son > 1 mg/kg/día (asumiendo un peso corporal del paciente de 70 kg) (Merck, 2017; Pahwa et al, 2014; van Praag, 1982). En un escenario terapéutico en estado estacionario, los niveles plasmáticos promedio de carbidopa en dosis de mantenimiento son ≥25 ng/ml (intervalo: 25-150 ng/ml) (Verhagen Metman et al., 2015; Yeh et al., 1989).

La carbidopa de "dosis baja" como se usa en el presente documento se refiere a una dosis por debajo de la que normalmente se usa clínicamente. Siendo AAAD la enzima que cataliza la conversión de 5-HTP a 5-HT, está presente en gran exceso y está insaturada en las condiciones del valor inicial (Bowsher R.R., 1986). Como consecuencia, en las condiciones del valor inicial, los niveles de 5-HTP son muy bajos, lo que refleja que la etapa limitante de la velocidad en la síntesis de 5-HT es la formación de 5-HTP a partir de triptófano, catalizada por triptófano hidroxilasa (Jacobsen et al., 2012a). De ello se deduce que los niveles mínimos de un PDI (por ejemplo, carbidopa promedio <25 ng/ml (Verhagen Metman et al., 2015; Yeh et al., 1989)) no tendrá un impacto sustancial en la actividad de AAAD en la circulación sistémica ni en los órganos internos.

En algunas realizaciones, la carbidopa de dosis baja se proporciona en una dosis diaria de aproximadamente 0,1 o 0,2 a aproximadamente 0,5, 0,6 o 0,8 mg/kg al día (o de aproximadamente 5 o 10 mg a aproximadamente 35, 50 o 60 mg al día) para un sujeto humano.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica/administración conjunta de 5-HTP y carbidopa de dosis baja funciona de tal manera que la conversión de 5-HTP en 5-HT se inhibe de forma sustancial solamente en el intestino, en el sitio de absorción de 5-HTP, mientras que la actividad de AAAD en la circulación sistémica, en los órganos internos y en

el cerebro permanecerá sustancial y funcionalmente sin inhibir (véase la FIG. 5A-5C).

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, la inhibición selectiva de AAAD en el intestino con dosis bajas de carbidopa como se enseña en el presente documento protege el 5-HTP, total o parcialmente, de la conversión catalizada por la AAAD a 5-HT en el intestino. A su vez, esto permite que más 5-HTP entre a la circulación sanguínea sistémica y sea transportado al cerebro donde el 5-HTP se puede convertir en 5-HT y aumentar la síntesis de 5-HT y la función de 5-HT en el cerebro. Asimismo, ya que la mayoría de los eventos adversos del 5-HTP surgen de la conversión a 5-HT en el intestino (por ejemplo, diarrea, náuseas, malestar gastrointestinal, vómitos) (Byerley *et al.*, 1987), la presente invención tendrá el potencial de reducir tales eventos adversos GI relacionados con la 5-HT.

La función mejorada de la 5-HT en el cerebro puede manifestarse como una mayor liberación neta sináptica y extrasináptica de la 5-HT y niveles elevados de 5-HT extracelular (5-HT_{Ext.}). Esto provoca un aumento de la neurotransmisión de la 5-HT a través de los receptores de serotonina en el cerebro, una acción que puede ejercer un efecto terapéutico. Los mecanismos intermedios de los receptores de serotonina incluyen, pero no están limitados a, plasticidad neural, cambios electrofisiológicos, modulaciones en la conectividad cerebral, alteraciones en el conjunto de circuitos estructurales del cerebro, alteraciones en el conjunto de circuitos funcionales del cerebro, alteraciones en la estructura cerebral principal, alteraciones en la estructura y el complemento de las neuritas, alteraciones en los factores neurotróficos, alteraciones en la neurogénesis, alteraciones en el número y complemento de neuronas, alteraciones en el número y complemento de células no neuronales, y alteraciones en la apoptosis. En algunas realizaciones, la administración conjunta puede asimismo comprender la administración de otro producto terapéutico serotoninérgico.

Como se usa en el presente documento, "formulación de liberación lenta de carbidopa" se refiere a una formulación con la capacidad de liberar la carbidopa de dosis baja a una velocidad lenta, tal que el plasma $T_{1/2}$ se retrasa y/o $T_{\text{máx.}}$ se reduce en comparación con una formulación de liberación inmediata. La formulación de liberación lenta de carbidopa se puede proporcionar junto con el 5-HTP en la misma forma farmacéutica o en formas farmacéuticas distintas. Los términos "carbidopa a una velocidad lenta" y "carbidopa a una liberación lenta" se usan indistintamente y se refieren a la capacidad de hacer que la carbidopa se libere en el sujeto a una velocidad más lenta que si se administrara directamente en una forma farmacéutica de liberación inmediata. Véase, por ejemplo, el documento US 2006/0013875 de Han *et al.* (Pahwa *et al.*, 2014). Otros términos que pueden usarse para tales formulaciones incluyen, pero no están limitados a, "liberación sostenida", "liberación controlada", "liberación prolongada", y "liberación de tiempo".

III. Formulaciones y administración

El 5-HTP y/o carbidopa usados en la divulgación pueden ser la base libre; una sal; un conjugado (por ejemplo, un conjugado de aminoácidos, un conjugado de hidrocarburos, un conjugado de lípidos); un conjugado para alterar la absorción, la distribución, el metabolismo y/o las propiedades de excreción; o una modificación isotópica para alterar la absorción, la distribución, el metabolismo y/o las propiedades de excreción. Véase la patente de EE.UU. N.º 4.658.038 de Tamir *et al.*; la patente de EE.UU. N.º 7.101.912 de Xiang *et al.*; la patente de EE.UU. N.º 8.969.400 de Jacobsen *et al.*

Las formas farmacéuticas sólidas adecuadas para la administración entérica de 5-HTP y/o carbidopa pueden incluir comprimidos, cápsulas o partículas que se pueden preparar usando enfoques farmacéuticos convencionales para hacer que las formulaciones de fármacos sean conocidas por los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, formulaciones gastrorretentivas (Lopes *et al.*, 2016), comprimidos de matriz hinchable (Verhagen Metman *et al.*, 2015), comprimidos de matriz erosionable (Nokhodchi *et al.*, 2012), comprimidos osmóticos (Thombre *et al.*, 2004), minicomprimidos (Mitra *et al.*, 2017) y microgránulos (Freitas *et al.*, 2016).

En algunas realizaciones, la formulación es una formulación gastrorretentiva de liberación lenta de 5-HTP y carbidopa de dosis baja, ya sea en la misma forma farmacéutica o en una distinta para la administración conjunta (véase la reseña, Lopes *et al.*, 2016; véanse también las patentes de EE.UU. n.º 6.340.475; 6.635.280; 6.723.340, 9.161.911; y 9.980.903).

Las formas farmacéuticas de 5-HTP y/o carbidopa se pueden administrar con o sin alimentos, dependiendo de la realización específica. En algunas realizaciones, la forma o formas farmacéuticas deben tomarse/administrarse con alimentos (por ejemplo, con una comida; véase la patente de EE.UU. n.º 7.438.927). En otras realizaciones, la forma o formas farmacéuticas deben tomarse/administrarse en ayunas.

La forma farmacéutica sólida adecuada para la administración entérica puede suministrar 5-HTP y/o carbidopa predominantemente al estómago, yeyuno, íleon, colon o recto, o combinaciones de los mismos. El 5-HTP y/o la carbidopa se pueden liberar a través de la dosis sólida durante un período, que varía desde, esencialmente, al instante en el sitio o sitios de suministro hasta las 24 h, según sea apropiado para la indicación en cuestión. La forma farmacéutica de 5-HTP y/o carbidopa también puede ser un líquido, gel, o semisólido, o tales no sólidos que incorporan elementos sólidos.

Las formas de dosificación entéricas se pueden administrar por vía oral o rectal. Las dosis se pueden administrar una vez, dos o más veces, como se requiera para la terapia. Se pueden administrar una o más unidades en cada dosis. La forma farmacéutica del 5-HTP y/o la carbidopa se puede administrar de forma aguda, más de un día, varios días, varias semanas, varios meses, o indeterminadamente, dependiendo de la necesidad terapéutica del sujeto a tratar.

5 En algunas realizaciones, cada subdosis (por ejemplo, la primera de un total de dos o más administraciones al día) abarca una cápsula de comprimido u otra forma farmacéutica. En otras realizaciones, cada subdosis incluye dos o más comprimidos, cápsulas u otras formas farmacéuticas.

10 La dosis de 5-HTP y/o carbidopa puede ir ajustándose hasta llegar a la dosis final durante varios días, semanas, o meses, o la dosis final puede administrarse desde el inicio del tratamiento.

La administración conjunta de 5-HTP y carbidopa se puede usar terapéuticamente como monoterapia, es decir, sin otros tratamientos concomitantes potenciadores de la serotonina. De forma alternativa, la administración conjunta de 5-HTP y carbidopa se puede usar terapéuticamente como terapia adyuvante, es decir, junto con otro tratamiento serotoninérgico o potenciador de la serotonina, que incluye, pero no limitado a, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, inhibidores de la monoaminooxidasa, agonistas de la serotonina, antagonistas de la serotonina, moduladores alostéricos de receptores de serotonina, precursores de la serotonina, cofactores de la síntesis de serotonina y/o moduladores de elementos biológicos en la vía metabólica de la serotonina. Véase la patente de EE.UU. N.º 9.468.627 de Jacobsen *et al.*

"Potenciador de serotonina", como se usa en el presente documento se refiere a cualquier compuesto que aumenta, directa o indirectamente, la disponibilidad de serotonina en el sistema nervioso central para unirse a los receptores de serotonina en la membrana postsináptica, o estimular directamente los receptores de serotonina, e incluye, pero no se limita a, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminooxidasa, antidepresivos tricíclicos, agonistas de la serotonina, anfetaminas, precursores de la serotonina, profármacos de la serotonina, intermediarios en la biosíntesis de la serotonina, cofactores y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dichos compuestos pueden administrarse de forma aislada o en combinación con otros potenciadores de la serotonina.

30 El término "ISRS" o "inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina" se refiere a aquellos compuestos normalmente usados como antidepresivos y están asociados con el aumento en el nivel extracelular del neurotransmisor serotonina al inhibir su captación en la célula presináptica, aumentando el nivel de serotonina en la hendidura sináptica disponible para unirse a los receptores de serotonina postsinápticos. Los ejemplos de ISRS adecuados incluyen, pero no están limitados a, citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, indalpina, paroxetina, sertralina, vilazodona, vortioxetina, zimelidina y combinaciones de los mismos.

El 5-HTP y la carbidopa de dosis baja se pueden proporcionar juntos en la misma forma farmacéutica, o se pueden proporcionar por separado como un kit de partes que comprende formas farmacéuticas distintas que posteriormente se pueden juntar para un uso conjunto en un tratamiento combinado como se enseña en el presente documento. También se pueden empaquetar y presentar juntos como componente o componentes separados de un kit de partes de un tratamiento adyuvante con un potenciador de la serotonina (por ejemplo, ISRS).

Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para describir y demostrar de forma adicional la presente invención.

Ejemplos

MÉTODOS

50 **Ratones:** Se usaron ratones adultos, tanto ratones de tipo silvestre (TS) con niveles normales de 5-HT, como ratones '5-HT_{hipo}' con síntesis y niveles reducidos de 5-HT en el cerebro (Beaulieu et al., 2008). Los ratones 5-HT_{hipo} son un modelo natural de deficiencia cerebral de 5-HT, que es sabido que es un factor patógeno en varios trastornos del SNC, por ejemplo, depresión y suicidio.

55 **Tratamientos farmacológico:** Se usó carbidopa como PDI. Para modelar la administración oral de fármacos que tiene lugar en los humanos durante un escenario terapéutico, El 5-HTP y la carbidopa se administraron a través del alimento para ratones (pienso estándar). Este enfoque distribuyó el suministro del fármaco a lo largo del tiempo, impartiendo una medida de 'liberación lenta' (también conocida como liberación, sostenida, extendida, controlada, en el tiempo). Se administró 5-HTP en una dosis de 200 mg/kg/día. La carbidopa se administró en dosis de 2, 5 o 10 mg/kg/día además de 5-HTP, para evaluar el efecto de la carbidopa en los resultados del tratamiento con 5-HTP. Para evaluar el efecto de la carbidopa aislada, también se les administró 10 mg/kg/día de carbidopa a otros grupos de ratones, la dosis más alta de carbidopa, sin 5-HTP concomitante. Se hicieron comparaciones con ratones no tratados. La duración de todos los tratamientos fue de 14 días, lo que se considera crónico en experimentos con ratones.

65 **Recogida de muestras:** Durante los tratamientos se recogieron muestras de sangre para evaluar los niveles plasmáticos de 5-HTP y de carbidopa. Al final de los tratamientos, los ratones se sacrificaron y se recogieron muestras

de tejido cerebral (corteza frontal).

Análisis cuantitativo: Se cuantificaron los niveles de 5-HTP plasmático, carbidopa plasmática, 5-HT cerebral y ácido 5-hidroxiindolacético cerebral (5-HIAA, metabolito principal de la 5-HT) mediante HPLC, como se describe (Jacobsen et al., 2012b). Los límites de detección para la 5-HT y el 5-HTP en plasma fueron de 1 ng/ml y para la carbidopa en plasma de 2 ng/ml (FIG. 4C).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El tratamiento con 5-HTP aumentó los niveles de 5-HTP plasmático (FIG. 1), 5-HT en el cerebro (FIG. 2) y 5-HIAA en el cerebro (FIG. 3). La carbidopa aislada, sin tratamiento concomitante con 5-HTP, no tuvo efectos. Cuando se administra carbidopa además de 5-HTP, la carbidopa se multiplicó y en función de la dosis aumentó el efecto del tratamiento con 5-HTP en todas las medidas de los resultados. Los efectos del tratamiento sobre el 5-HTP plasmático no difirieron entre los ratones del tipo TS y los 5-HT_{hipo}. Esto era de esperar, ya que la mutación llevada a cabo por los ratones 5-HT_{hipo} no afecta a la absorción y el metabolismo del 5-HTP (Beaulieu et al., 2008). En cambio, los efectos del tratamiento con 5-HTP +/- carbidopa en el 5-HT y el 5-HIAA cerebral fueron relativamente más pronunciados en los ratones 5-HT_{hipo}. Esto podría reflejar en parte que los ratones TS en el valor inicial ya tenían niveles altos de 5-HT en los tejidos. Obsérvese que, los datos previos demuestran que incluso elevaciones menores en los niveles de 5-HT y de 5-HIAA en los tejidos de ratones TS se traducen en elevaciones sustanciales en los niveles del grupo funcionalmente activo de 5-HT en el espacio extracelular (5-HT_{Ext.}) (Jacobsen et al., 2016b).

Globalmente, estos hallazgos sugieren que este régimen de tratamiento con 5-HTP/carbidopa de dosis baja puede ser particularmente relevante en enfermedades asociadas con la disfunción cerebral de 5-HT, por ejemplo, trastornos psiquiátricos, pero también en pacientes y en trastornos en los que los niveles de 5-HT son normales y en los que un incremento general de 5-HT y una mejora pueden ser terapéuticos. Los niveles plasmáticos de carbidopa estaban por debajo del límite de detección, es decir < 2 ng/ml, incluso a 10 mg/kg/día, la dosis más alta.

Esto demuestra que la carbidopa, incluso en dosis que solo producen niveles de exposición plasmática al menos 12 veces más bajos que los niveles habituales sistémicamente activos (es decir, 25 ng/ml, Verhagen et al., 2015; Yeh et al., 1989) todavía mejora notablemente la biodisponibilidad del 5-HTP. Se cree que el mecanismo subyacente es que la carbidopa actúa solo localmente en la parte superior del intestino para proteger el 5-HTP contra el metabolismo de primer paso durante el transporte por la pared intestinal. Se sabe que el metabolismo de primer paso del 5-HTP administrado exógenamente es considerable en circunstancias normales (Shindo et al., 1977). Asimismo, ya que es bien sabido que los efectos adversos del 5-HTP están provocados principalmente por la conversión del 5-HTP en 5-HT en el intestino, estos datos predicen que este régimen de 5-HTP/carbidopa de dosis baja mejorará la seguridad y tolerabilidad de la terapia con 5-HTP en humanos.

Por tanto, las dosis de carbidopa más bajas que las reportadas anteriormente pueden mejorar la biodisponibilidad y los efectos farmacodinámicos (5-HT cerebral) del 5-HTP. Además, las dosis de carbidopa que esencialmente solo son eficaces inhibiendo la actividad de los PDI localmente en el intestino pueden mejorar notablemente la biodisponibilidad y los efectos farmacodinámicos (5-HT cerebral) del 5-HTP. Las proporciones mucho mayores de 5-HTP:carbidopa de 20:1 a 100:1 en comparación con informes anteriores, fueron efectivas para mejorar la biodisponibilidad y los efectos farmacodinámicos (cerebro 5-HT) del 5-HTP.

Estos datos demuestran la viabilidad de un método terapéutico para humano de tratamiento conjunto de 5-HTP con una dosis baja de carbidopa (por ejemplo, una dosis de 0,17 a 0,83 mg/kg al día aproximadamente para mejorar la biodisponibilidad del 5-HTP). Obsérvese que, debido al mayor metabolismo en ratones, en seres humanos se necesita que la dosis diaria sea aproximadamente 12 veces más para producir la misma exposición que en ratones. El "factor de escala entre especies" de ratón a ser humano es, por lo tanto, 1/12 (Sharma y McNeill, 2009).

Estos datos también demuestran la viabilidad de un método de tratamiento conjunto en proporciones de 5-HTP:carbidopa de 20:1 a 100:1 para mejorar la biodisponibilidad del 5-HTP y reducir los eventos adversos GI del 5-HTP.

Referencias

Agren, H., Reibring, L., Hartvig, P., Tedroff, J., Bjurling, P., Hornfeldt, K., et al. (1991). Low brain uptake of L-[11C]5-hydroxytryptophan in major depression: a positron emission tomography study on patients and healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand* 83(6): 449-455.

Alino, J. J., Gutiérrez, J. L., Iglesias, M. L. (1976). 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) and a MAOI (nialamide) in the treatment of depressions. A double-blind controlled study. *Int Pharmacopsychiatry* 11(1): 8-15.

Appleby, L., Warner, R., Whitton, A., Faragher, B. (1997). A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. *Bmj* 314(7085): 932-936.

- Asberg, M. (1997). Neurotransmitters and suicidal behavior. The evidence from cerebrospinal fluid studies. *Ann NY Acad Sci* 836: 158-181.
- 5 Badawy, A. A., Bano, S. (2016). Tryptophan Metabolism in Rat Liver After Administration of Tryptophan, Kynurenine Metabolites, and Kynureninase Inhibitors. *Int J Tryptophan Res* 9: 51-65.
- Bartels, C., Wagner, M., Wolfsgruber, S., Ehrenreich, H., Schneider, A., Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2018). Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression. *Am J Psychiatry* 175(3): 232-241
- 10 Beaulieu, J. M., Zhang, X., Rodriguiz, R. M., Sotnikova, T. D., Cools, M. J., Wetsel, W. C., et al. (2008). Role of GSK3 beta in behavioral abnormalities induced by serotonin deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105(4): pp. 1333-1338.
- 15 Blier, P., Bergeron, R. (1996). Sequential administration of augmentation strategies in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: preliminary findings. *Int Clin Psychopharmacol* 11(1): pp. 37-44.
- Bowsher, R. R. HDP (1986). Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase. En: Boulton A. A. BGB, Yu P. H. (Ed.) Neurotransmitter Enzymes. *Neuromethods (Serie 1: Neurochemistry)*. Humana Press. Vol 5.
- 20 Brown, G. L., Ebert, M. H., Goyer, P.F., Jimerson, D.C., Klein, W.J., Bunney, W.E., et al. (1982). Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry* 139(6): pp. 741-746.
- 25 Bruni, O., Ferri, R., Miano, S., Verrillo, E., (2004). L -5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *Eur J Pediatr* 163(7): pp. 402-407.
- Byerley, W. F., Judd, L. L., Reimherr, F.W., Grosser, B. I. (1987). 5-Hydroxytryptophan: a review of its antidepressant efficacy and adverse effects. *J Clin Psychopharmacol* 7(3): pp. 127-137.
- 30 Cangiano, C., Ceci F, Cascino, A., Del Be, M., Laviano, A., Muscaritoli, M., et al. (1992). Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. *Am J Clin Nutr* 56(5): pp. 863-867.
- Caruso, I., Sarzi Puttini, P., Cazzola, M., Azzolini, V. (1990). Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *The Journal of international medical research* 18(3): pp. 201-209.
- 35 Carver, C. S., Johnson, S. L., Joormann, J. (2008). Serotonergic function, two-mode models of self-regulation, and vulnerability to depression: what depression has in common with impulsive aggression. *Psychol Bull* 134(6): pp. 912-943.
- 40 Claxton, A. J., Cramer, J., Pierce, C. (2001). A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical therapeutics* 23(8): pp. 1296-1310.
- Connor, K. M., Sutherland, S. K., Tupler, L. A., Malik M. L., Davidson, J. R. (1999). Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. Randomised, double-blind study. *Br J Psychiatry* 175: 17-22.
- 45 Coric, V., Feldman, H. H., Oren, D. A., Shekhar, A., Pultz, J., Dockens, R. C., et al (2010). Multicenter, randomized, double-blind, active comparator and placebo-controlled trial of a corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonist in generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety* 27(5): pp. 417-425.
- 50 Da Prada, M., Kettler, R., Zurcher, G., Schaffner, R., Haefely, W. E. (1987). Inhibition of Decarboxylase and Levels of Dopa and 3-O-Methyldopa: A Comparative Study of Benserazide versus Carbidopa in Rodents and of Madopar Standard versus Madopar HBS in Volunteers. *Eur Neurol* 27(supl 1): pp. 9-20.
- Freitas, M. E., Ruiz-Lopez, M., Fox, S. H. (2016). Novel Levodopa Formulations for Parkinson's Disease. *CNS drugs* 30(11): pp. 1079-1095.
- 55 Fuller, R. W., Snoddy, H. D. (1980). Effect of serotonin-releasing drugs on serum corticosterone concentration in rats. *Neuroendocrinology* 31(2): pp. 96-100.
- 60 Gasser, U. E., Fischer, A., Timmermans, J. P., Amet, I., (2013). Pharmaceutical quality of seven generic Levodopa/Benserazide products compared with original Madopar(R) / Prolopa(R). *BMC Pharmacol Toxicol* 14: 24.
- Gershon, M. D., (2013). 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 20(1): pp. 14-21.
- 65 Gijsman, H. J., van Gerven, J. M., de Kam, M. L., Zapatero, R. C., Pieters, M. S., Weemaes, M., et al. (2002). Placebo-

controlled comparison of three dose-regimens of 5-hydroxytryptophan challenge test in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 22(2): pp. 183-189.

Guerdjikova, A. I., McElroy, S. L., Kotwal, R., Welge, J. A., Nelson, E., Lake, K., et al. (2008). High-dose escitalopram in the treatment of binge-eating disorder with obesity: a placebo-controlled monotherapy trial. *Hum Psychopharmacol* 23(1): pp. 1-11.

Hsu, A., Yao, H. M., Gupta, S., Modi, N. B., (2015). Comparison of the pharmacokinetics of an oral extended-release capsule formulation of carbidopa-levodopa (IPX066) with immediate-release carbidopa-levodopa (Sinemet), sustained-release carbidopa-levodopa (Sinemet CR), and carbidopa-levodopa-entacapone (Stalevo). *Journal of Clinical Pharmacology*.

Jackson, C. W., Cates, M., Lorenz, R., (2010). Pharmacotherapy of eating disorders. *Nutr Clin Pract* 25(2): pp. 143-159.

Jacobsen, J. P., Krystal, A. D., Krishnan, K. R., Caron, M. G., (2016a). Adjunctive 5-Hydroxytryptophan Slow-Release for Treatment-Resistant Depression: Clinical and Preclinical Rationale. *Trends Pharmacol Sci*.

Jacobsen, J. P., Medvédev, I. O., Caron, M. G., (2012a). The 5-HT deficiency theory of depression: perspectives from a naturalistic 5-HT deficiency model, the tryptophan hydroxylase 2Arg439His knockin mouse. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367(1601): pp. 2444-2459.

Jacobsen, J. P., Rudder, M. L., Roberts, W., Royer, E. L., Robinson, T. J., Oh, A., et al. (2016b). SSRI Augmentation by 5-Hydroxytryptophan Slow Release: Mouse Pharmacodynamic Proof of Concept. *Neuropsychopharmacology* 41(9): pp. 2324-2334.

Jacobsen, J. P., Siesser, W. B., Sachs, B. D., Peterson, S., Cools, M. J., Setola, V., et al. (2012b). Deficient serotonin neurotransmission and depression-like serotonin biomarker alterations in tryptophan hydroxylase 2 (Tph2) loss-of-function mice. *Molecular psychiatry* 17(7): pp. 694-704.

Jacobsen, J. P. R. D., NC, US), Caron, Marc G., (Hillsborough, Carolina del Norte, EE. UU.) (2016). Slow-release formulations of 5-hydroxytryptophan as an adjunct to pro-serotonergic therapies. Universidad de Duke (Durham, NC, US): Estados Unidos.

Kahn, R. S., Westenberg, H.G., Verhoeven, W. M., Gispen-de Wied, C. C., Kamerbeek, W. D., (1987). Effect of a serotonin precursor and uptake inhibitor in anxiety disorders; a double-blind comparison of 5-hydroxytryptophan, clomipramine and placebo. *Int Clin Psychopharmacol* 2(1): 33-45.

Lader, M., Stender, K., Burger, V., Nil, R., (2004). Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depress Anxiety* 19(4): 241-248.

Lopes, C. M., Bettencourt, C., Rossi, A., Buttini, F., Barata, P., (2016). Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability. *Int J Pharm* 510(1): 144-158.

Lowe, S. L., Yeo, K. P., Teng, L., Pronto, D. K., Pan, A., Sabio, S. D., et al., (2006). L-5-Hydroxytryptophan augments the neuroendocrine response to a SSRI. *Psychoneuroendocrinology* 31(4): 473-484.

Manegold, C., Hoffmann, G. F., Degen, I., Ikonomidou, H., Knust, A., Laass, M. W., et al., (2009). Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, drug therapy and follow-up. *J Inher Metab Dis* 32(3): 371-380.

Mead, G. E., Hsieh, C. F., Lee, R., Kutlubaev, M., Claxton, A., Hankey, G. J., et al., (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery: a systematic review and metaanalysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 44(3): 844-850.

Merck (2018). SINEMET® CR. Vol. 2018.

Mitra, B., Chang, J., Wu, S. J., Wolfe, C. N., Ternik, R. L., Gunter, T. Z., et al., (2017). Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool. *Int J Pharm* 525(1): 149-159.

Nicolodi, M., Sicuteri, F., (1999). L-5-hydroxytryptophan can prevent nociceptive disorders in man. *Adv Exp Med Biol* 467: 177-182.

Nojodchi, A., Raja, S., Patel, P., Asare-Addo, K., (2012). The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *Bioimpacts* 2(4): 175-187.

- Pahwa, R., Lyons, K. E., Hauser, W. A., Fahn, S., Jankovic, J., Ruther, E., et al., (2014). Randomized trial of IPX066, carbidopa/levodopa extended release, in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 20(2): 142-148.
- 5 Perry, K. W., Fuller, R. W., (1993). Extracellular 5-hydroxytryptamine concentration in rat hypothalamus after administration of fluoxetine plus L-5-hydroxytryptophan. *J Pharm Pharmacol* 45(8): 759-761.
- Rauws, A. G., Vos, J. G., Garbis-Berkvens, J. M., Peters, P. W., de Vries, T., van Logten, M. J., (1982). Comparative 90-day toxicity of two decarboxylase inhibitors, benserazide and carbidopa, in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 66(2): 201-220.
- 10 Rosa, S., Jenner, P., Marsden, C. D., (1988). The effect of carbidopa on plasma and muscle levels of L-dopa, dopamine, and their metabolites following L-dopa administration to rats. *Mov Disord* 3(2): 117-125.
- 15 Sargent, P. A., Williamson, D. J., Cowen, P. J., (1998). Brain 5-HT neurotransmission during paroxetine treatment. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science* 172: 49-52.
- Sharma, V., McNeill, J. H., (2009). To scale or not to scale: the principles of dose extrapolation. *Br J Pharmacol* 157(6): 907-921.
- 20 Shindo, H., Komai, T., Kawai, K., (1977). Mechanism of intestinal absorption and brain uptake of L-5-hydroxytryptophan in rats, as compared to those of L-3,4-dihydroxyphenylalanine. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 25(6): 1417-1425.
- Sloan, R. L., Brown, K. W., Pentland, B., (1992). Fluoxetine as a treatment for emotional lability after brain injury. *Brain Inj* 6(4): 315-319.
- 25 Soulaire, A., Lambinet, H., (1977). [Effect of 5-hydroxytryptophan, a serotonin precursor, on sleep disorders]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1(5): 792-798.
- 30 Steiner, M., Steinberg, S., Stewart, D., Carter, D., Berger, C., Reid, R., et al., (1995). Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 332(23): 1529-1534.
- Takahashi, S., Takahashi, R., Masumura, I., Miike, A., (1976). Measurement of 5-hydroxyindole compounds during L-5-HTP treatment in depressed patients. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 30(4): 463-473.
- 35 Thombre, A. G., Appel, L. E., Chidlaw, M. B., Daugherty, P. D., Dumont, F., Evans, L. A., et al., (2004). Osmotic drug delivery using swellable-core technology. *J Control Release* 94(1): 75-89.
- Trouillas, P., Brudon, F., Adeleine, P., (1988). Improvement of cerebellar ataxia with levorotatory form of 5-hydroxytryptophan. A double-blind study with quantified data processing. *Arch Neurol* 45(11): 1217-1222.
- 40 Turner, E. H., Loftis, J. M., Blackwell, A. D., (2006a). Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacol Ther* 109(3): 325-338.
- 45 Turner, E. H., Loftis, J. M., Blackwell, A. D. (2006b). Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacol Ther* 109(3): 325-338.
- van Hiele, L. J. (1980). 1-5-Hydroxytryptophan in depression: the first substitution therapy in psychiatry? The treatment of 99 out-patients with 'therapy-resistant' depressions. *Neuropsychobiology* 6(4): 230-240.
- 50 van Praag, H. M., (1982). Serotonin precursors in the treatment of depression. *Advances in biochemical psychopharmacology* 34: 259-286.
- Van Woert, M. H., Rosenbaum, D., Howieson, J., Bowers, M. B., Jr. (1977). Long-term therapy of myoclonus and other neurologic disorders with L-5-hydroxytryptophan and carbidopa. *The New England journal of medicine* 296(2): 70-75.
- Veenstra-Vander Weele, J., Muller, C. L., Iwamoto, H., Sauer J. E., Owens, W. A., Shah, C. R., et al., (2012). Autism gene variant causes hyperserotonemia, serotonin receptor hypersensitivity, social impairment and repetitive behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109(14): 5469-5474.
- 60 Verhagen Metman, L., Stover, N., Chen, C., Cowles, V. E., Sweeney, M., (2015). Gastroretentive carbidopa/levodopa, DM-1992, for the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 30(9): 1222-1228.
- 65 Viscogliosis, G., Chiriac, I. M., Ettorre, E., (2017). Efficacy and Safety of Citalopram Compared to Atypical Antipsychotics on Agitation in Nursing Home Residents With Alzheimer Dementia. *J Am Med Dir Assoc* 18(9): 799-802.

Westenberg, H.G., Gerritsen, T. W., Meijer, B. A., van Praag, H. M., (1982). Kinetics of 1-5-hydroxytryptophan in healthy subjects. *Psychiatry Res* 7(3): 373-385.

- 5 Yeh, K. C., August, T. F., Bush, D.F., Lasseter, K. C., Musson, D. G., Schwartz, S., et al. (1989). Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies. *Neurology* 39(11 Suppl 2): 25-38.

- 10 Yoshimura, M., Kambara, S., Takahashi, H., Okabayashi, H., Ijichi, H., (1987). Involvement of dopamine in development of hypertension in spontaneously hypertensive rat: effect of carbidopa, inhibitor of peripheral dopa decarboxylase. *Clin Exp Hypertens A* 9(10): 1585-1599.

REIVINDICACIONES

1. Carbidopa de dosis baja con 5-HTP para su uso en un método para mejorar la biodisponibilidad de 5-HTP administrado por vía entérica en un sujeto humano que lo necesita, dicha carbidopa de dosis baja se proporciona en una dosis diaria de aproximadamente 0,1 o 0,2 a aproximadamente 0,5, 0,6 o 0,8 mg/kg al día o de aproximadamente 5 o 10 mg a aproximadamente 35, 50 o 60 mg al día, en donde el 5-HTP y la carbidopa de dosis baja son para administrar conjuntamente en una proporción de dosis diaria de 100:1 a 20:1 de 5-HTP:carbidopa, en donde el 5-HTP y la carbidopa de dosis baja se proporcionan en una formulación de liberación lenta (LL) de 5-HTP y carbidopa de dosis baja y en donde el 5-HTP y la carbidopa de dosis baja son para administrarse conjuntamente por vía oral, en la misma forma farmacéutica o en una distinta.
2. El uso de la reivindicación 1, en donde tras administrarse conjuntamente por vía entérica la carbidopa de dosis baja, el sujeto tiene niveles plasmáticos en sangre de carbidopa de menos de 25, 20, 15, 10, 5 o 2 ng/ml.
3. El uso de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde el 5-HTP y la carbidopa de dosis baja se administran una vez, dos veces o tres veces al día.
4. El uso de cualquier reivindicación anterior, en donde la formulación SR es una formulación gastrorretentiva, y opcionalmente en donde el 5-HTP y la carbidopa de dosis baja son para administrarse conjuntamente con una comida.
5. El uso de cualquier reivindicación anterior, en donde dicho sujeto necesita tratamiento para la depresión, ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno por ansiedad generalizada, TOC, trastornos de control de los impulsos, tendencias suicidas, trastorno límite de la personalidad, fibromialgia, ataxia, estado de ánimo, síntomas cognitivos o conductuales y agitación relacionados con trastornos neurológicos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson), recuperación de accidente cerebrovascular, autismo, migraña, trastornos del sueño, disforia premenstrual, trastorno de estrés postraumático, depresión posparto, o depresión después de un tratamiento con interferón; en donde dicho sujeto necesita tratamiento para un trastorno psiquiátrico y/o trastorno neurológico, tal como una anomalía del estado de ánimo o una anomalía en el control de los impulsos o la agresión; o en donde dicho sujeto necesita tratamiento para la depresión, ansiedad, tendencias suicidas, trastorno obsesivo compulsivo o TDAH.
6. El uso de cualquier reivindicación anterior, en donde dicho sujeto necesita un tratamiento para un trastorno depresivo mayor o una depresión resistente al tratamiento.
7. El uso de cualquier reivindicación anterior, en donde el uso comprende la monoterapia con 5-HTP y carbidopa, o donde el uso comprende un tratamiento adyuvante con 5-HTP y carbidopa junto con un potenciador de serotonina, opcionalmente, en donde dicho potenciador de serotonina se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, inhibidores de la recaptación triple, inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos, agonistas de la serotonina, anfetaminas, precursores de la serotonina, profármacos de la serotonina, productos intermedios en la biosíntesis de serotonina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
8. El uso de la reivindicación 7, en donde el uso comprende un tratamiento adyuvante con 5-HTP y carbidopa junto con un potenciador de serotonina, y en el que dicho potenciador de serotonina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), opcionalmente en donde dicho potenciador de la serotonina se selecciona del grupo que consiste en: citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, indalpina, paroxetina, sertralina, vilazodona, vortioxetina, zimelidina y combinaciones de los mismos.
9. El uso de cualquier reivindicación anterior, en donde dicha carbidopa de dosis baja se proporciona en una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 o 0,2 a aproximadamente 0,5 mg/kg al día o de aproximadamente 5 o 10 mg a aproximadamente 35 mg al día.
10. El uso de cualquier reivindicación anterior, en donde dicho 5-HTP se proporciona en una dosificación diaria de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,5 o 0,75 gramos al día, a aproximadamente 1, 4 o 6 gramos al día.
11. Una formulación farmacéutica o un kit de partes adecuado para administración entérica que comprende 5-HTP y carbidopa de dosis baja, dicha formulación es adecuada para administrarla una, dos o tres veces al día, en donde el 5-HTP y la carbidopa de dosis baja se proporcionan en la forma farmacéutica o el kit de partes en una proporción de dosificación de 100:1 a 20:1 de 5-HTP:carbidopa, en donde la formulación farmacéutica o el kit de partes comprende una formulación de liberación lenta (LL) del 5-HTP y carbidopa en dosis baja y en donde la forma farmacéutica o el kit de partes son para administrar conjuntamente 5-HTP y carbidopa de dosis baja por vía oral.

- 5 12. La forma farmacéutica o el kit de partes de la reivindicación 11, en donde dicha carbidopa de dosis baja se proporciona en una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 o 0,2 mg/kg al día a aproximadamente 0,5, 0,6 o 0,8 mg/kg al día o de aproximadamente 5 o 10 mg al día a aproximadamente 35, 50 o 60 mg al día.
13. La forma farmacéutica o el kit de partes de la reivindicación 11 o de la reivindicación 12, en donde la formulación es una forma farmacéutica sólida adecuada para la administración oral.
- 10 14. La forma farmacéutica o el kit de partes de cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde la formulación de 5-HTP y/o carbidopa de dosis baja es un comprimido, una cápsula u otra formulación de dosificación diaria; o dos comprimidos, cápsula u otra formulación juntas para una dosificación de dos veces al día que asciende a la dosificación diaria.
- 15 15. La forma farmacéutica o el kit de partes de cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en donde la formulación SR es una formulación gastrorretentiva y, opcionalmente, en donde el 5-HTP y la carbidopa de dosis baja se administran conjuntamente con una comida.

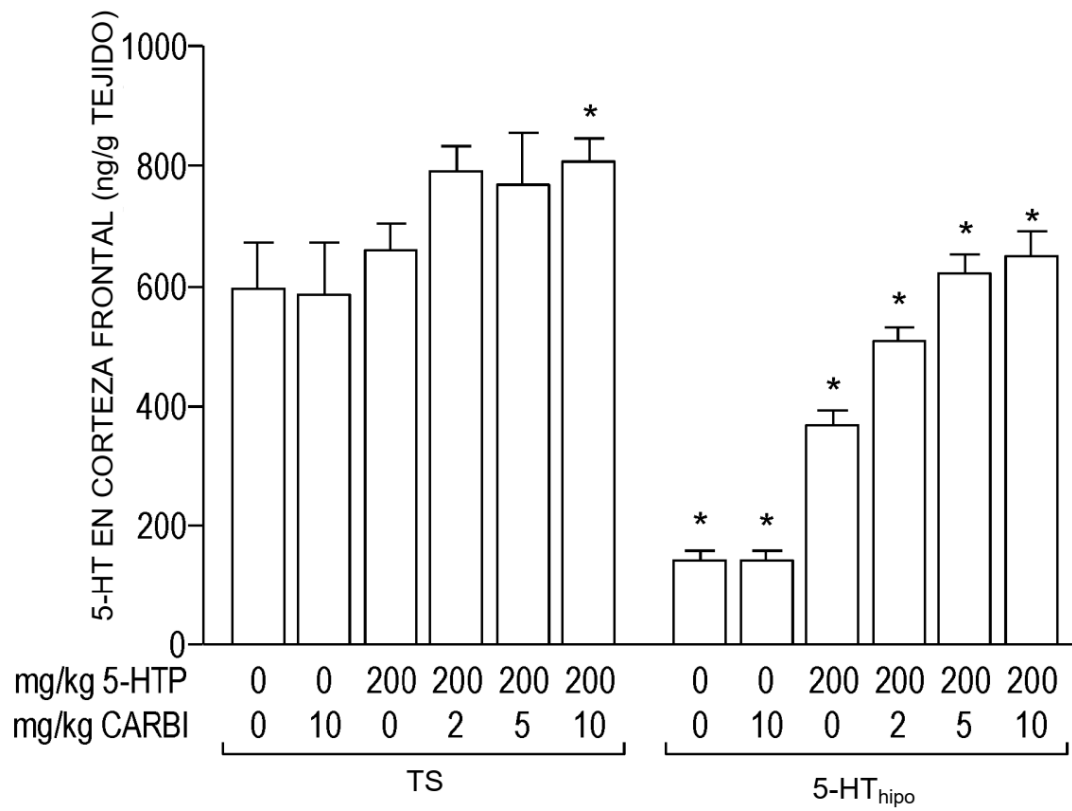


FIG. 1

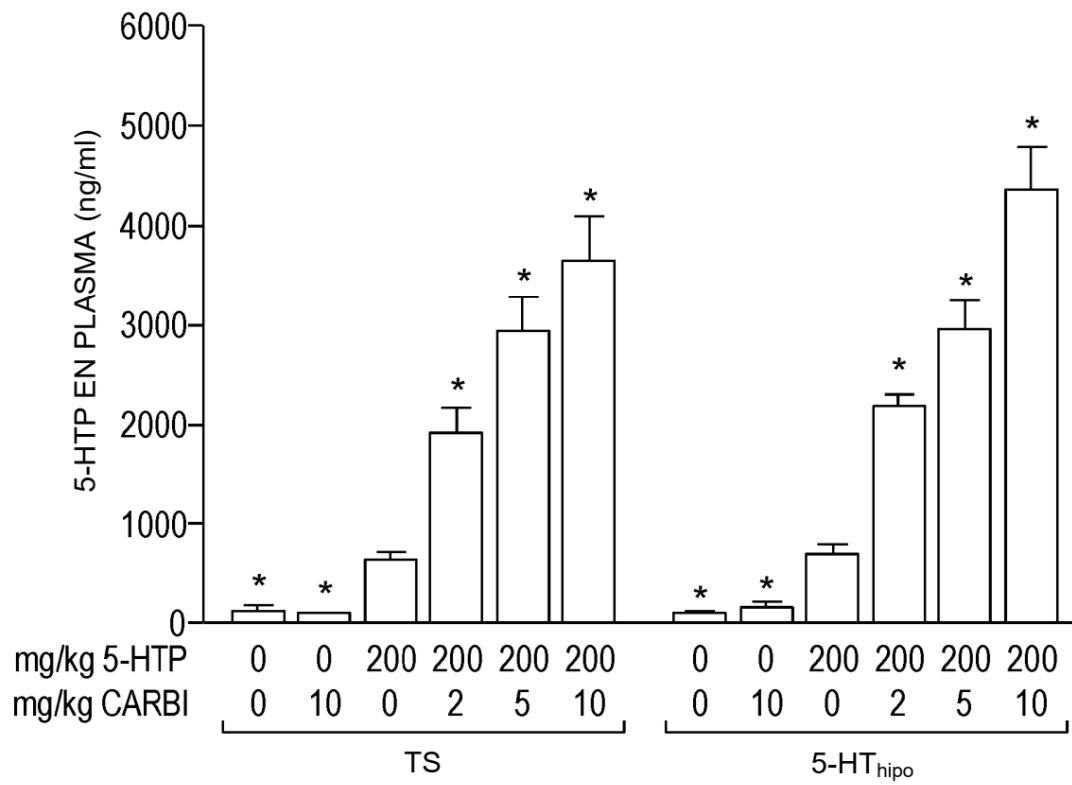


FIG. 2

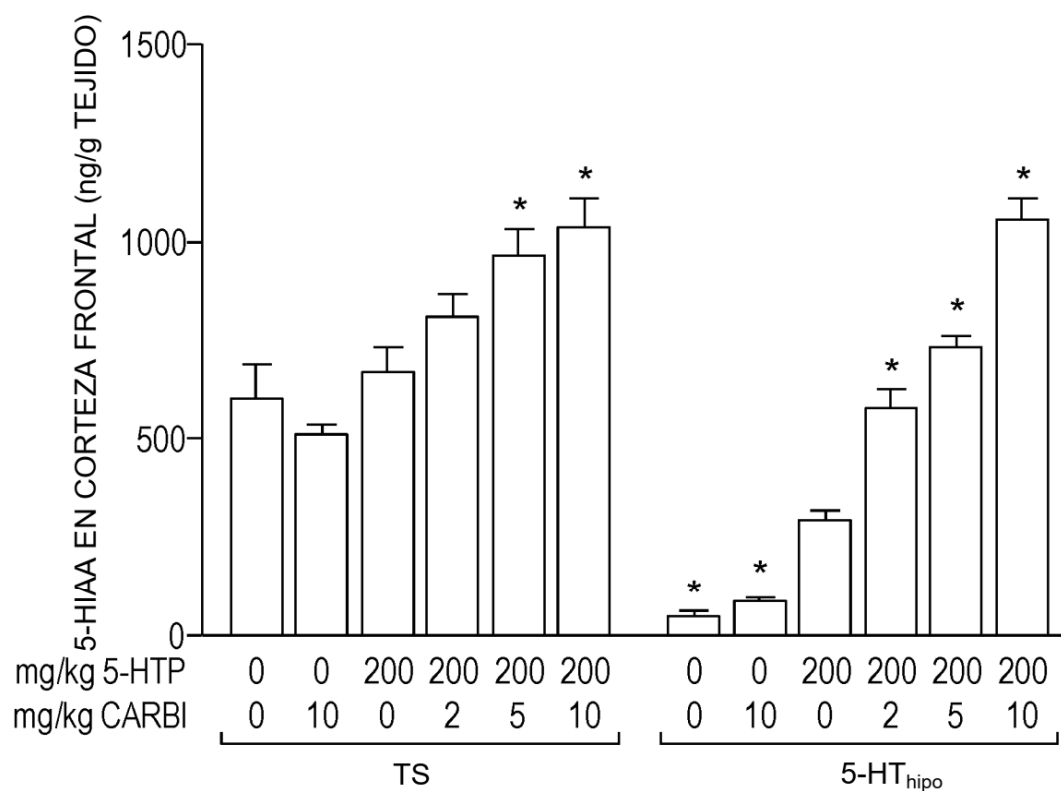


FIG. 3

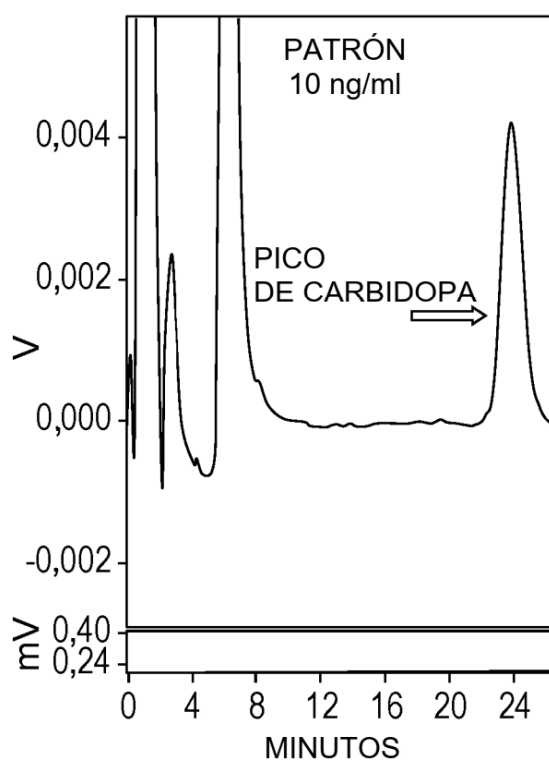


FIG. 4A

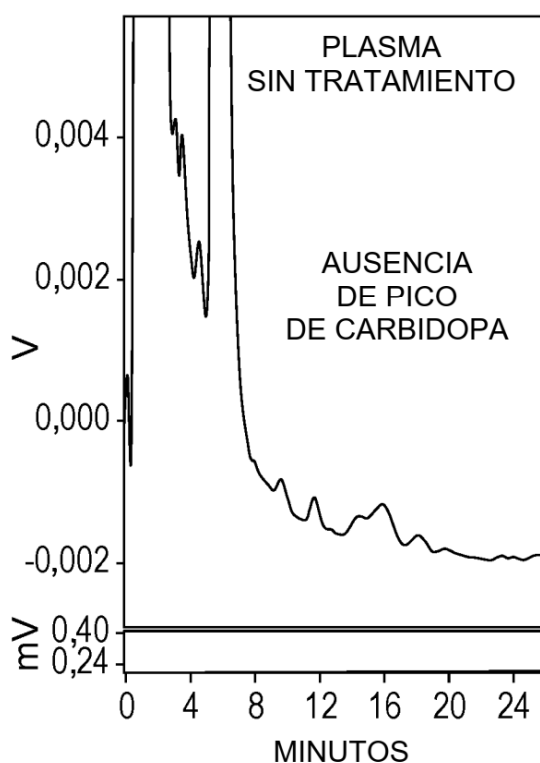


FIG. 4B

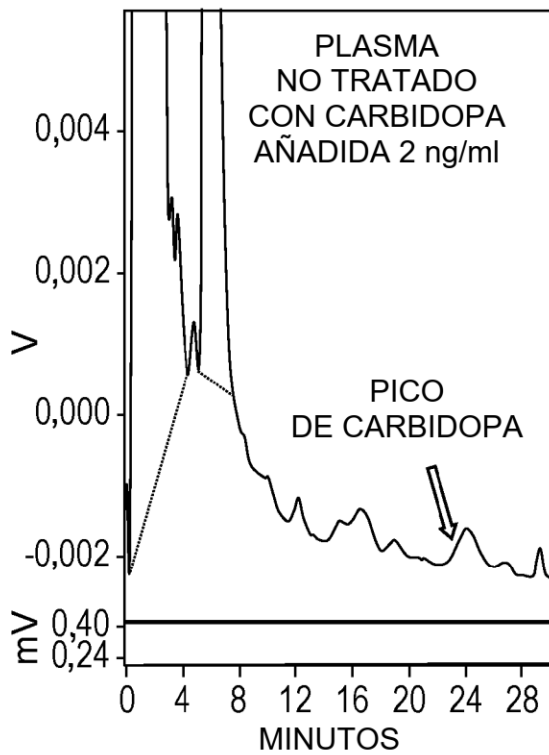


FIG. 4C

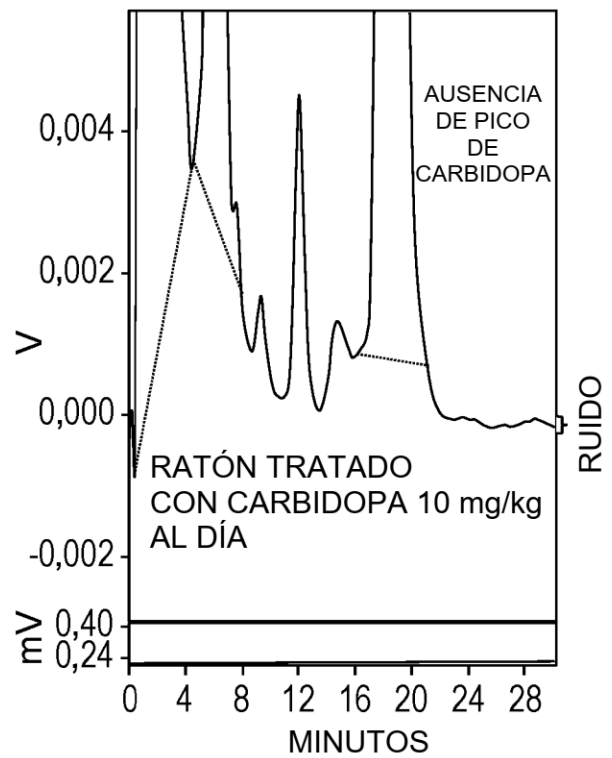


FIG. 4D

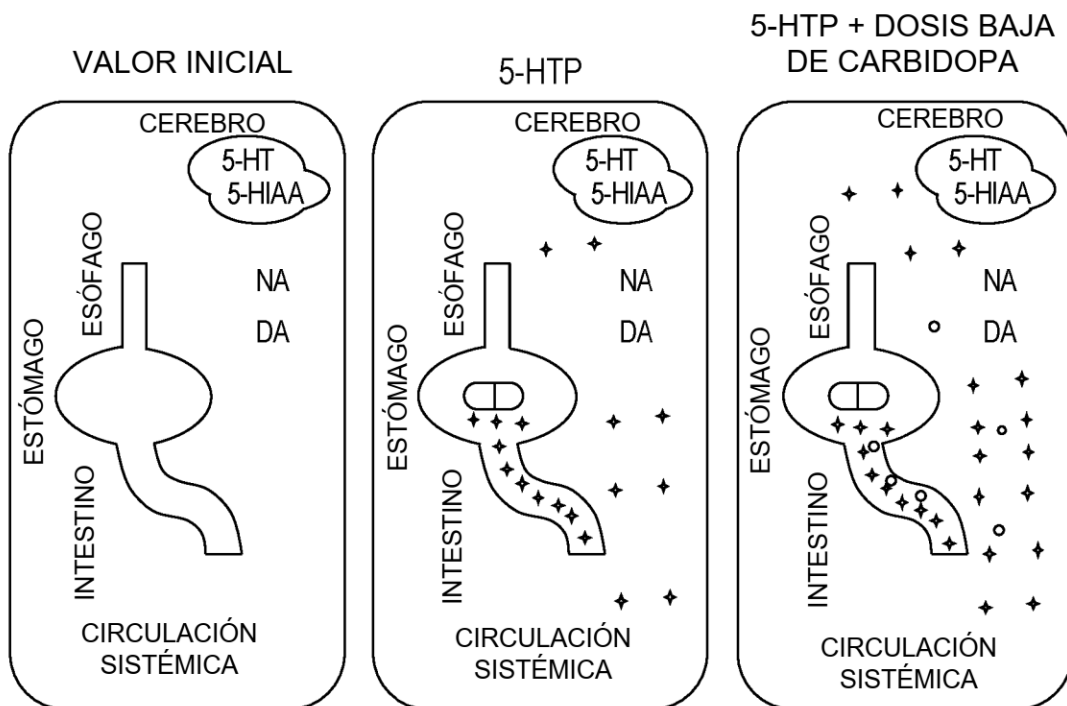


FIG. 5A

FIG. 5B

FIG. 5C