(19) Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2022 103 658 A1** 2023.08.17

(12) # Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2022 103 658.8**
(22) Anmeldetag: **16.02.2022**
(43) Offenlegungstag: **17.08.2023**

(51) Int Cl.: ***A61K 31/405*** (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)

(71) Anmelder:
Kamprad, Joachim, Dr., 48431 Rheine, DE

(74) Vertreter:
dompatent von Kreisler Selting Werner - Partnerschaft von Patentanwälten und Rechtsanwälten mbB, 50667 Köln, DE

(72) Erfinder:
Erfinder gleich Anmelder

(56) Ermittelter Stand der Technik:

EP	**0 344 158**	**B1**
WO	**91/ 07 960**	**A1**

SHAW, Kelly A.; TURNER, Jane; DEL MAR, Chris. Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2002, Nr. 1.

TURNER, Erick H.; BLACKWELL, Aaron D. 5-Hydroxytryptophan plus SSRIs for in-terferon-induced depression: synergistic mechanisms for normalizing synaptic seroto-nin. Medical hypotheses, 2005, 65. Jg., Nr. 1, S. 138-144.

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

(54) Bezeichnung: **Arzneimittelzusammensetzung enthaltend L-Tryptophan (L-Try) und L-5-Hydroxytryptophan (5-HTP) sowie einen peripheren Abbauhemmer**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die gleichzeitige Verwendung von L-Tryptophan (L-Try) und L-5-Hydroxytryptophan (5-HTP), sowie einem peripheren Abbauhemmer zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Therapie von Schmerzen, Depressionen, Schlafstörungen und anderen Serotoninabhängigen Erkrankungen oder Störungen des ZNS. Alle Bestandteile des neuen Medikamentes sollen zusammen freigesetzt werden. Als periphere Abbauhemmer für Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan sollen Carbidopa und oder Benserazid verwendet werden.

Beschreibung

[0001] Gegenstand der Erfindung ist eine Arzneimittelzusammensetzung enthaltend L-Tryptophan (L-Try) und L-5-Hydroxytryptophan (5-HTP), sowie einem peripheren Abbauhemmer. Die vorliegende Erfindung betrifft somit die gleichzeitige Verwendung von L-Tryptophan (L-Try), L-5-Hydroxytryptophan (5-HTP) und wenigstens einen peripheren Abbauhemmer zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Therapie von Schmerzen, Depressionen, Schlafstörungen und anderen Serotoninabhängigen Erkrankungen oder Störungen des ZNS.

[0002] L-Tryptophan und/ oder L-5-Hydroxytryptophan werden zur Behandlung von Schmerzen, Depressionen und Schlafstörungen mit wechselndem Erfolg verwendet. Dabei gibt man L-Tryptophan und/oder L-5-Hydroxytryptophan im Überschuss, um auf diese Weise die Menge von Serotonin im ZNS zu steigern. Die Versuche L-Tryptophan oder L-5-Hydroxytryptophan allein als wirksames Medikament einzusetzen sind jedoch nicht überzeugend. Trotz teilweise hohen Dosen ist die Wirkung unsicher (starker peripherer Abbau / Konkurrenz an der Bluthirnschranke / Enzyminduktion, peripher) und / oder es kommt zu deutlichen Nebenwirkungen (u.a. durch starke Serotoninsteigerung /Speicherung auch in nicht serotonergen Neuronen). Durchgeführt wurden diätetische Versuche mit Elimination von an der Blut-Hirn-Schranke konkurrierender neutraler Aminosäuren (kompetitive Verdrängung).

[0003] Informationsverarbeitung und -weiterleitung erfolgen im Zentralnervensystem (ZNS) auf dem Boden der neurochemischen Transmission. Die dafür nötigen Botenstoffe (Neurotransmitter) werden aus Nahrungsbestandteilen, in der Regel Aminosäuren, synthetisiert und stehen dann den entsprechenden neuronalen Strukturen zu Verfügung. Viele Erkrankungen des ZNS beruhen entweder auf dem Mangel eines oder mehrerer Neurotransmitter im ZNS oder sind die Folge fehlender oder fehlerhafter Bioverfügbarkeit von Neurotransmittern. Beispiele solcher Botenstoffe sind Serotonin oder Dopamin.

[0004] Serotonin ist in der Natur weit verbreitet und wird beim Säugetier in relativ hoher Konzentration im ZNS (Hypothalamus, Periaquäduktales Grau, zentrales Höhlengrau, limbisches System), in der Lunge und in den argentaffinen Zellen des Darmtrakten gefunden.

[0005] Serotonin hat periphere Wirkung u.a. auf die glatte Muskulatur der Gefäße des Respirations- und des Gastrointestinaltraktes. Eine besonders bedeutungsvolle Wirkung übt das Serotonin auf das zentrale Nervensystem aus. Hier ist es an der Schmerzkontrolle, an der Stimmungskontrolle, der Schlafregulation und anderen Serotonin-abhängigen Funktionen beteiligt.

[0006] Dopamin ist ein Catecholamin, das u.a. in Gehirn, Nebenniere und sympathischen Nervenendigungen vorkommt und ist ein Neurotransmitter der hypophyseotropen Hypothalamusgebiete. Die Konzentration von Dopamin ist bei Morbus Parkinson in den Kernen des extrapyramidalmotorischen Systems vermindert.

[0007] Da man Neurotransmitter wie z.B. Serotonin und Dopamin wegen fehlender Blut-Hirn-Schranken Gängigkeit oder erheblicher Nebenwirkungen dem ZNS nicht direkt zuführen kann, benutzt man biochemische Vorstufen (Präkursoren).

[0008] Der Präkursor L-Dopa wird bei der Therapie des Morbus Parkinson gerne verabreicht, um einen systemischen Mangel an Dopamin im ZNS besonders in den Stammganglien auszugleichen. L-Dopa wird allerdings bereits peripher in hohem Maße, d.h. im Blut, sowie im Magen-Darmtrakt aber auch an der Blut-Hirn-Schranke (BBB) zu den im Prinzip erwünschten Neurotransmitter abgebaut und erreicht damit nicht oder nur in ungenügender Menge das ZNS. Da Dopamin als solches nicht Blut-Hirn-Schrankengängig ist, überschwemmt es die Peripherie, tritt aber praktisch nicht in das Gehirn über. Das hat die bekannten peripheren Nebenwirkungen zur Folge wie Übelkeit, Erbrechen, Herz-Kreislaufstörungen, Blutdruckveränderungen usw. Um diese Nebeneffekte zu vermindern und die Menge des im ZNS verfügbare L-Dopa zu steigern, kombiniert man L-Dopa mit peripheren Abbauhemmern, da L-Dopa, wie L-Tryptophan, von der Aminosäuredecarboxylase peripher abgebaut wird. Als Folge davon reichert sich L-Dopa im Plasma an und kann in ausreichend hoher Menge die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Dort wird L-Dopa wie gewünscht zu Dopamin abgebaut. Der periphere Abbauweg von L-Dopa deckt sich teilweise mit dem peripheren Abbauweg von L-Tryptophan.

[0009] Der initiale Präkursor für den Neurotransmitter Serotonin ist L-Tryptophan, das in den meisten Proteinen zu 1 bis 2% enthalten ist. L-Tryptophan kommt in der natürlichen Nahrung des Menschen vor und ist eine essentielle Aminosäure. Verschiedene Abbauwege des L-Tryptophan sind bekannt. Der Abbau von L-Tryptophan in der Leber über die 2-3-Dioxygenase und über die Kynureninase ist mit über 90 % quantitativ am bedeutendsten. Hinzu kommt der periphere Abbau von L-Tryptophan über das L-5-Hydroxytryptophan (5-HTP) nach Decarboxylierung zum 5-Hydroxytryptamin (5-HT=Serotonin).

[0010] Durch den peripheren Abbau von L-Tryptophan außerhalb des ZNS kommt es zu Anreicherung

von Serotonin am falschen Ort und damit zu unerwünschten Nebenwirkungen, auch peripher, wie Blutdruckkrisen, chronische Diarrhoe, Bronchospasmus, kardiale Störungen, Magen-Darmstörung u.a. Nur eine geringe Menge L-Tryptophan entgeht dem peripheren Abbau und kann ungehindert in das ZNS gelangen und dort zum gewünschten Neurotransmitter abgebaut werden. Versuche möglichst große Mengen L-Tryptophan zu geben, um eine wirksame Anreicherung dieser Aminosäure zu erzielen, scheitern an den dann auftretenden Nebenwirkungen und einem gesteigerten intrazerebralen und extrazerebralen Abbau von Serotonin und L-Tryptophan.

[0011] L-5-Hydroxytryptophan dagegen überwindet die Blut-Hirn-Schranke schneller (direkter Präkursor) und ist damit in der Anwendung schwieriger und nebenwirkungsreicher insbesondere in Kombination mit einem peripheren Abbauhemmer.

[0012] Bekannt ist die Behandlung von Parkinsonpatienten mit L-Dopa Präparaten in Kombination mit den peripheren Aminosäuredecarboxylasehemmern Benserazid und Carbidopa bzw. Entacapon als O-Methyltransferasehemmer (COMT-Hemmer).

[0013] Die Kombination von L-Dopa mit dem spezifische Decarboxylasehemmer Benserazid nebst einem Hydrocolloid und einigen konventionellen Hilfsstoffen als Präparat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung wird in DE 3232873 A1 beschrieben. Nachteilig wirken sich der relativ schnelle Abbau der Wirkstoffe im Blut aus.

[0014] Um ein permanentes Angebot von L-Tryptophan an der Blut-Hirn-Schranke zu gewährleisten, ist die Verabreichung von L-Tryptophan entweder in hohen Konzentrationen, in sehr kurzen Zeitabständen angezeigt oder in retardierter Form. Aus den US-Patentschriften 4 126 672, 4 140 755, 4 167 558 und der oben genannten DE 3232873 A1 sind Formulierungen mit verzögerter Wirkstofffreigabe bei oraler Applikation bekannt. Es handelt sich um Kapseln bzw. Tabletten, die hydrodynamisch so ausgewogen sind, dass sie ein spezifisches Gewicht von unter 1 besitzen und im Magensaft mit einem spezifischen Gewicht von 1,0004 bis 1,010 aufschwimmen. Die verzögerte Wirkstofffreisetzung dieser Formulierungen beruht auf einem Gemisch der aktiven Wirkstoffe und einem oder mehreren hydrophilen Hydrocolloiden.

[0015] Die Kombination von L-Tryptophan mit einem peripheren Abbauhemmer wie z.B. Benserazid und Carbidopa in einer verzögerten Wirkstofffreisetzungsform zur Behandlung von Schmerzen ist in der EP 0 344 158 B1 beschrieben. Da von Benserazid und Carbidopa der relativ rasche Abbau im Blutplasma (kurze Plasmahalbwertzeiten) bekannt ist, wird eine retardierte Freisetzung sowohl des L-Tryptophan wie auch des peripheren Abbauhemmer in einer bestimmten Darreichungsform beschrieben. Dabei wird das permanente Angebot von L-Tryptophan an der Blut-Hirn-Schranke (in retardierter Form) durch ein permanentes Angebot eines peripheren Abbauhemmers (Benserazid oder Carbidopa, ebenfalls retardiert) unterstützt.

[0016] In Erwartung geringerer Nebenwirkungen, Verbesserung der Verträglichkeit und einer vereinfachten Galenik wurde auf eine retardierte Freisetzung peripherer Abbauhemmer (Benserazid und Carbidopa) in der EP 1 784 177 B1 verzichtet, so dass die Offenbarung sich auf die weiterhin retardierte Wirkstofffreisetzung von L-Tryptophan und die nunmehr nicht retardierte Verwendung von Benserazid und Carbidopa bezieht.

[0017] Die Verwendung von L-Tryptophan oder L-5-Hydroxytryptophan in Verbindung mit Benserazid und die damit verbundenen geringen Dosen von L-Tryptophan bzw. L-5-Hydroxytryptophan werden von F. Sicuteri beschrieben in „Advances in Pain Research and Therapy“ Vol. 1, 1976.

[0018] Die Verabreichung von L-Tryptophan aber auch von L-5-Hydroxytryptophan (Metabolit von L-Tryptophan) erhöht den zentralen Serotoninstoffwechsel bzw. die Serotoninkonzentration im ZNS. Eine erhöhte Serotoninkonzentration kann insbesondere bei Schmerzen, Depressionen, Schlafstörungen und anderen Serotoninabhängigen Erkrankungen des ZNS therapeutisch oder präventiv eingesetzt werden. L-Tryptophan stellt eine physiologische Verbindung (essentielle Aminosäure) dar, die zur Behandlung von z.B. Schlafstörungen, Depressionen, Schmerzen sowie weiteren Serotoninabhängigen Beschwerden oder Erkrankungen eingesetzt werden kann.

[0019] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Arzneimittelzusammensetzung zur Vorbeugung und Therapie von Schmerzen, Depressionen, Schlafstörungen und anderen Serotoninabhängigen Erkrankungen oder Störungen des ZNS enthaltend L-Tryptophan (L-Try), L-5-Hydroxytryptophan (5-HTP) sowie wenigstens einen peripheren Abbauhemmer.

[0020] Auf Grund eigener Erfahrung und den gewonnenen Erkenntnissen ist ein wesentlicher Gegenstand der Erfindung neben Tryptophan einen weiteren Wirkstoff in Form von L-5-Hydroxytryptophan einzusetzen. L-5-Hydroxytryptophan ist Metabolit von L-Tryptophan und der direkte Präkursor von Serotonin. L-5-Hydroxytryptophan kann im Gegensatz zu L-Tryptophan die Blut-Hirn-Schranke (BBB) rasch überwinden, konkurriert nicht mit anderen neutralen Aminosäuren an der BBB, ist aber schwerer auf Grund größerer Nebenwirkungen zu

handhaben, insbesondere in Verbindung mit peripheren Abbauhemmern wie Benserazid oder Carbidopa. L-Tryptophan und L-5-Hydroxytryptophan als solche sind seit langen bekannt und werden auch als Wirkstoffe beim Menschen verwendet. Auch die Verwendung von Benserazid und Carbidopa ist in Verbindung mit L-Tryptophan oder L-5-Hydroxytryptophan bekannt. Es ist auch bekannt, dass L-Tryptophan und L-5-Hydroxytryptophan auf Grund einer unterschiedlichen Aufnahme in das ZNS unterschiedlich schnell wirken mit unterschiedlichen Nebenwirkungen und Risiken. L-Tryptophan wird langsamer in das ZNS aufgenommen, wirkt langsamer, dafür langanhaltend und sicherer auch in Verbindung mit peripheren Abbauhemmern. L-5-Hydroxytryptophan wird schneller in das ZNS aufgenommen, wirkt schneller, ist potenter, dafür aber riskanter und in Verbindung mit peripheren Abbauhemmer schwerer zu handhaben.

[0021] Dementsprechend ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung die gleichzeitige Einnahme von L-Tryptophan und L-5-Hydroxytryptophan in Kombination mit wenigstens einem peripheren Abbauhemmer wie beispielsweise Benserazid oder Carbidopa zur Behandlung von Schmerzen, Depressionen, Schlafstörungen oder anderen serotoninabhängigen Erkrankungen des ZNS, vorzugsweise in einer retardierten Wirkstofffreisetzung.

[0022] Durch die gleichzeitige Verwendung von L-Tryptophan und L-5-Hydroxytryptophan in Kombination mit beispielsweise Benserazid oder Carbidopa ist aufgrund der unterschiedlichen Verstoffwechselungen der verschiedenen Komponenten mit deren Vor- und Nachteilen von einer gesteigerten Wirksamkeit und geringen Nebenwirkungen im Vergleich mit den bisher verwendeten Darreichungsformen auszugehen. Darüber hinaus ist ein schnellerer Wirkeintritt durch die gleichzeitige Verwendung mit L-5-Hydroxytryptophan gegeben.

[0023] Das Gewichtsverhältnis von L-Tryptophan zu L-5-Hydroxytryptophan kann nahezu beliebig eingestellt werden. Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung ist jedoch eine Arzneimittelzusammensetzung, bei der das Gewichtsverhältnis von L-Tryptophan zu L-5-Hydroxytryptophan 20 zu 1 bis 1 zu 1 beträgt. Alle Bestandteile der erfindungsgemäßen Arzneimittelzusammensetzung sollen möglichst zusammen freigesetzt werden. Als periphere Abbauhemmer für Tryptophan und L-5-Hydroxytryptophan sollen insbesondere Carbidopa und/ oder Benserazid verwendet werden.

[0024] Die Kombination von L-Tryptophan in verzögerter Wirkstofffreisetzung (retardierte Formulierung) mit einem peripheren Abbauhemmer von Tryptophan ist aufgrund des Aufnahmemechanismus durch die Blut-Hirn-Schranke für die Behandlung der genannten Krankheiten von großer Bedeutung. Vorzugsweise werden in der vorliegenden Erfindung als periphere Abbauhemmer für L-Tryptophan Aminosäuredecarboxylasehemmern und/oder Kynureninasehemmer und / oder Tryptophan-2-3-Dioxygenasehemmer verwendet. Besonders bevorzugt werden Benserazid und Carbidopa eingesetzt.

[0025] Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst die Arzneimittelzusammensetzung L-Tryptophan in retardierender Darreichungsform. Retardierende Darreichungsformen für L-Tryptophan sind dem Fachmann als solche bekannt. Die Retardierung von L-5-Hydroxytryptophan ist auf die gleiche Weise möglich.

[0026] Alternativ oder kumulativ kann eine erfindungsgemäße Arzneimittelzusammensetzung auch L-5-Hydroxytryptophan in retardierender Darreichungsform enthalten. Dementsprechend umfasst eine besonders bevorzugte Arzneimittelzusammensetzung L-Tryptophan in retardierenden Darreichungsform und L-5-Hydroxytryptophan in retardierenden Darreichungsform.

[0027] Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst eine Arzneimittelzusammensetzung ein Gewichtsverhältnis von Tryptophan und L-5-Hydroxytryptophan zu peripherem Abbauhemmer 20 zu 1 bis 1 zu 1, insbesondere 3 zu 1 bis 5 zu 1.

[0028] In erfindungsgemäßen Arzneimittelzusammensetzungen ist der periphere Abbauhemmer vorzugsweise ausgewählt aus (2S)-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-Hydrazino-2-methylpropionsäure (Carbidopa) oder DL-Serin-2-(2,3,4-trihydoxybenzyl) hydrazidhydrochlorid (Benserazid) sowie deren Gemischen. Dementsprechend besonders bevorzugt ist eine erfindungsgemäße Arzneimittelzusammensetzung, die Carbidopa und Benserazid enthält.

[0029] Der oder die peripheren Abbauhemmer können ebenfalls in einer nicht retardierenden Darreichungsform oder in einer retardierenden Darreichungsform enthalten sein.

[0030] Die galenische Darreichung kann in nahezu beliebiger Form realisiert werden, beispielsweise in Form einer Kapsel, einer Tablette, einer Lösung oder eines Inhalats.

[0031] Der periphere Abbauhemmer kann gleichzeitig mit L-Tryptophan verabreicht werden.

Ausführungsbeispiele:

[0032] Es wurde 2 nicht erfindungsgemäße Studien mit retardiertem L-Tryptophan und retardiertem Benserazid durchgeführt:

1. Studie:

In der Weserland-Klinik Bad Seebruch / Vlotho Deutschland. Titel: Schmerzmittel mit verzögerter Wirkstofffreigabe bei Patienten mit Fibromyalgie (L-Tryptophan in Kombination mit einem peripheren Abbauhemmer, hier Benserazid), 2004.

22 Patienten (12 Verum, 10 Placebo), doppelblind, randomisiert. Ergebnis: Wirkungseintritt nach 2 Wochen, Schmerzreduktion ca. 45 % nach 4 Wochen.

2. Studie:

Schmerzambulanz des Jacobi Krankenhauses Rheine, Deutschland. Titel: Behandlung des chronischen Schmerzes mit einem Kombinationsmittel bestehend aus L-Tryptophan und Benserazid (retardiert), 2001.

36 Patienten (18 Verum, 18 Placebo), doppelblind, randomisiert. Ergebnis: Wirkeintritt nach 2 Wochen, Schmerzreduktion ca. 45 % nach 4 Wochen.

[0033] Es wurde eine weitere kleine Untersuchung mit nur 3 Gaben Benserazid und 5 Patienten durchgeführt, um eine nicht retardierte Einnahme von Benserazid darzustellen. Die Ergebnisse waren ähnlich.

Ergebnis:

[0034] Die Studien zeigten, dass neben einer überragenden Schmerzwirkung, die auf L-Tryptophan zurückzuführen war, die kontinuierliche Gabe (entsprechend einer Verabreichung in retardierter Form) von L-Tryptophan für eine optimale Wirkung und einen konstant hohen Plasmaspiegel erforderlich sind. Die Studien zeigten darüber hinaus, dass eine retardierte Gabe von Benserazid sinnvoll, aber nicht zwingend erforderlich ist, um eine Wirkung zu erzielen.

[0035] Nachteilig stellte sich heraus, dass der Wirkeintritt bedauerlicherweise überraschend spät eintrat, d.h. erst nach ca. 2 Wochen.

Schlussfolgerung:

Formulierungsbeispiel:

a. 1 Kapsel / Tablette: 600 mg L-Tryptophan und 62,5 mg Benserazid, retardiert sowie 50 mg L-5-Hydroxytryptophan, nicht retardiert. Je 1 bis 2 Kapseln / Tabletten morgens und abends

b. 1 Kapsel / Tablette: 600 mg L-Tryptophan und 62.5 mg Benserazid, retardiert sowie 50 mg L-5-Hydroxytryptophan, retardiert. Je 1 - 2 Kapseln / Tabletten morgens und abends.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- DE 3232873 A1 [0013, 0014]
- US 4126672 [0014]
- US 4140755 [0014]
- US 4167558 [0014]
- EP 0344158 B1 [0015]
- EP 1784177 B1 [0016]

Patentansprüche

1. Arzneimittelzusammensetzung zur Vorbeugung und Therapie von Schmerzen, Depressionen, Schlafstörungen und anderen Serotoninabhängigen Erkrankungen oder Störungen des ZNS enthaltend L-Tryptophan (L-Try), L-5-Hydroxytryptophan (5-HTP) sowie wenigstens einen peripheren Abbauhemmer.

2. Arzneimittelzusammensetzung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Gewichtsverhältnis von L-Tryptophan zu L-5-Hydroxytryptophan 20 zu 1 bis 1 zu 1 beträgt.

3. Arzneimittelzusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend L-Tryptophan in retardierender Darreichungsform.

4. Arzneimittelzusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend L-5-Hydroxytryptophan in retardierender Darreichungsform.

5. Arzneimittelzusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend L-Tryptophan in retardierenden Darreichungsform und L-5-Hydroxytryptophan in nicht retardierenden Darreichungsform.

6. Arzneimittelzusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Gewichtsverhältnis der Summe aus Tryptophan und L-5-Hydroxytryptophan zu peripheren Abbauhemmern 20 zu 1 bis 1 zu 1 beträgt.

7. Arzneimittelzusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass der periphere Abbauhemmer ausgewählt ist aus (2S)-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-Hydrazino-2-methylpropionsäure (Carbidopa) oder DL-Serin-2-(2,3,4-trihydoxybenzyl)hydrazidhydrochlorid (Benserazid) sowie deren Gemischen.

8. Arzneimittelzusammensetzung nach Anspruch 7, enthaltend Carbidopa und Benserazid.

9. Arzneimittelzusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, enthaltend wenigstens einen der peripheren Abbauhemmer in einer nicht retardierenden Darreichungsform.

10. Arzneimittelzusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, enthaltend wenigstens einen der peripheren Abbauhemmer in einer retardierenden Darreichungsform.

11. Arzneimittelzusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, in Form einer Kapsel, einer Tablette, einer Lösung oder eines Inhalats.

Es folgen keine Zeichnungen

 Das Dokument wurde durch die Firma Luminess hergestellt.