



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

(21) BR 112020015068-1 A2



(22) Data do Depósito: 28/01/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 05/01/2021

(54) Título: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE MELHORAMENTO DE BIODISPONIBILIDADE DE 5-HIDROXITRIPTOFANO

(51) Int. Cl.: A61K 31/136; A61K 31/195; A61K 31/405.

(30) Prioridade Unionista: 10/10/2018 US 62/743,816; 29/01/2018 US 62/623,073.

(71) Depositante(es): DUKE UNIVERSITY.

(72) Inventor(es): JACOB P.R. JACOBSEN; MARC G. CARON.

(86) Pedido PCT: PCT US2019015391 de 28/01/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/148087 de 01/08/2019

(85) Data da Fase Nacional: 24/07/2020

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE MELHORAMENTO DE BIODISPONIBILIDADE DE 5-HIDROXITRIPTOFANO. A presente invenção refere-se a métodos de melhoramento de biodisponibilidade de 5-hidroxitriptofano (5-HTP) enteralmente administrado em um indivíduo que disso necessita, o método compreendendo a coadministração enteral de baixa dose de carbidopa com o dito 5-HTP, bem como formulações farmacêuticas úteis para o mesmo. Em algumas concretizações, o 5-HTP e/ou a baixa dose de carbidopa são providos como formulação ou formulações de liberação lenta.

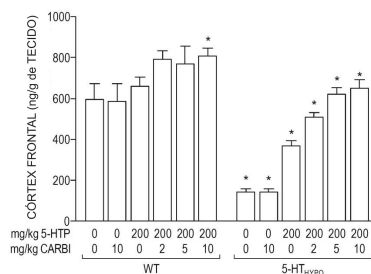


FIG. 1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “**COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE MELHORAMENTO DE BIODISPONIBILIDADE DE 5-HIDROXITRIPTOFANO**”.

Afirmção do Suporte do Governo

[0001] Esta invenção foi feita com o Suporte Governamental sob Subvenção Federal No. 2R01MH079201-06A1 concedida pelo NIH. O governo tem certos direitos para esta invenção.

Fundamentos

[0002] 5-Hidroxitriptofano (5-HTP) é o precursor imediato natural de serotonina (aka, 5-hidroxitriptamina, 5-HT). 5-HTP foi relatado como tendo potencial terapêutico em uma gama de desordens relacionadas ao Sistema Nervoso Central (Turner e outros, 2006a), mas exibe absorção rápida no ser humano ($T_{Max} \sim 1h$) e rápida eliminação de ser humano ($T_{1/2} \sim 2h$) (Gijsman e outros, 2002; Westenberg e outros, 1982). 5-HTP como uma molécula sozinha pode ser inadequado para terapia com fármaco, por causa dos eventos adversos relacionados com C_{Max} de início rápido na administração dosada, e por causa de uma necessidade de administrar dosadamente de 4-6 vezes por dia de manter exposição de 5-HTP de exposição razoavelmente estável, uma exigência de administração dosada que é não realística e impraticável em um conjunto terapêutico geral (Jacobsen e outros, 2016a).

[0003] Carbidopa e benserazida são inibidores periféricos (PDI) da enzima descarboxilase de amino ácido aromática (AAAD). Em ser humano, cotratamento de PDI foi usado para melhorar a biodisponibilidade do precursor de dopamina levodopa para terapia de doença de Parkinson (Freitas e outros, 2016), e do precursor de 5-HT, 5-HTP para finalidades terapêuticas experimentais (Turner e outros, 2006b). Para 5-HTP, cotratamento com PDI pode também reduzir eventos adversos gastrointestinais no ser humano (GI)— por exemplo, náusea, diarreia, dor de estômago, vômito—relacionados a conversão de 5-HTP em 5-

HT no trato GI (Byerley e outros, 1987).

[0004] Tanto benserazida quanto carbidopa são usualmente usados com levodopa em uma razão de levodopa:PDI de 4:1 (Merck, 2017; Roche, 2015). No entanto, benserazida é um inibidor de PDI mais potente do que carbidopa. Por exemplo, depois da administração oral benserazida é um inibidor 10 vezes mais potente de AAAD nos órgãos periféricos do que é a carbidopa (Da Prada e outros, 1987). Consequentemente, a dose de partida de benserazida é cerca da metade da de carbidopa (Merck, 2017; Roche, 2015), e benserazida e carbidopa não pode ser substituída por dose de uma maneira simples.

[0005] Relatos que usam um PDI, principalmente carbidopa, juntamente com 5-HTP em estudos crônicos de ser humano usaram doses de PDI que variam de 150 mg/dia a 1000 mg/dia. Tais doses de PDI causarão inibição sistêmica robusta de AAAD em todos os tecidos periféricos (isto é, todos os tecidos do lado de fora do cérebro). A razão de 5-HTP:PDI relatada está usualmente entre 4:1 e 10:1, similar àquela de quando um PDI é usado com levodopa para tratar doença de Parkinson. Estudos clínicos crônicos anteriores com tratamento oral com 5-HTP e PDI usavam doses de PDI > 2 mg/kg/dia (dado a um paciente de 70 kg de peso de corpo), que causarão inibição robusta de AAAD em todos os tecidos periféricos sistêmicos. Estudos crônicos relatados com carbidopa e 5-HTP (por exemplo, Kahn and Westerberg, 1985; van Hiele, 1980; van Praag, 1982) produzirão níveis médios no plasma de carbidopa >25 ng/mL (Verhagen Metman e outros, 2015; Yeh e outros, 1989), por extrapolação através das referências aqui relatadas.

[0006] Quando PDIs são dados em doses sistematicamente ativas, por exemplo, carbidopa 1-2 mg/kg/dia, juntamente com levodopa a pacientes com Parkinson mortalmente doentes, nenhum efeito adverso foi possível atribuir especificamente ao tratamento com PDI, como é difícil separar os efeitos quando o PDI e levodopa são administrados juntos.

O perfil de segurança de terapia com PDI na ausência de levodopa é ulteriormente difícil de avaliar como ação do tratamento com PDI sobre dopamina, adrenalina, e noradrenalina periférica (inibe síntese) será compensada pela administração de levodopa concomitante (melhora síntese) (Rose e outros, 1988).

[0007] PDIs não são inibidores específicos de AAAD; eles podem também inibir enzimas da trajetória de quinurenina, cujas anomalias estão associadas a desordens no SNC, metabólicas, e imunes (Badawy and Bano, 2016). Além disso, em animais crônicos tratamento com PDI, isto é, carbidopa, benserazida, sem levodopa pode causar efeitos tóxicos significativos, incluindo insuficiência renal e anomalias de crescimento (Rauws e outros, 1982; Yoshimura e outros, 1987). Além do mais, no ser humano, deficiência de descarboxilase de amino ácido congênita causa sérios sintomas autonômicos, movimento e outros sintomas, indicando que tratamento com PDI de longo prazo poderia ter efeitos tóxicos de amplo espectro (Manegold e outros, 2009).

[0008] Em suma, a segurança de longo prazo de tratamento com PDI sem tratamento com levodopa por outro lado de ser humano saudável foi estabelecida, e a farmacologia de PDIs mantém risco para efeitos negativos sobre uma variedade de sistemas fisiológicos na periferia. Conseqüentemente, terapia de ser humano com 5-HTP e uma dose mais baixa de PDI, tal como carbidopa, se possível, seria preferível.

Sumário

[0009] Como demonstrado nas figuras anexas, foi inesperadamente verificado que carbidopa de baixa dose, particularmente em uma alta razão de 5-HTP:PDI, pode substancialmente (>100%) melhorar a biodisponibilidade oral de 5-HTP, sem causar níveis de plasma de carbidopa sistêmicos na faixa terapêuticamente ativa.

[0010] Assim, um aspecto da presente descrição provê um método de melhoramento da biodisponibilidade de 5-HTP em um indivíduo (por

exemplo, indivíduo humano) que compreende, que consiste em, ou que consiste essencialmente de co-administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de 5-HTP e uma baixa dose de carbidopa ao indivíduo, desse modo melhorando biodisponibilidade de 5-HTP no indivíduo.

[0011] Em algumas concretizações, a baixa dose de carbidopa produz níveis no plasma de carbidopa sub-clínicos, que leva a carbidopa a agir apenas localmente no trato intestino a melhorar biodisponibilidade de 5-HTP, que, por sua vez, minimiza o risco de toxicidade e outros efeitos fisiológicos indesejáveis relacionados à exposição de carbidopa sistêmica.

[0012] Em algumas concretizações, um método de melhoramento de biodisponibilidade de 5-HTP enteralmente administrado em um indivíduo humano que necessita do mesmo inclui: coadministração enteral de baixa dose de carbidopa com o dito 5-HTP, a dita baixa dose de carbidopa com a condição de que em uma dosagem diária de desde cerca de 0,1 ou 0,2 a cerca de 0,5, 0,6 ou 0,8 mg/kg/dia (ou cerca de 5 ou 10 mg a cerca de 35, 50 ou 60 mg por dia) para desse modo melhorar a biodisponibilidade da 5-HTP enteralmente administrado.

[0013] Em algumas concretizações, o 5-HTP e carbidopa são administrados em uma razão de dosagem diária de desde 100:1, 80:1, 60:1, ou 50:1, a 40:1, 30:1 ou 20:1 de 5-HTP:carbidopa.

[0014] Em algumas concretizações, na coadministração enteral de uma baixa dose de carbidopa, o indivíduo tem níveis de plasma no sangue de carbidopa de menos do que 25, 20, 15, 10, 5, ou 2 ng/mL.

[0015] Em algumas concretizações, o 5-HTP e baixa dose de carbidopa são administrados uma, duas, ou três vezes por dia.

[0016] Em algumas concretizações, a formulação é administrada de um modo selecionado do grupo que consiste em formulação de liberação oral imediata, uma formulação de liberação oral lenta, um gel oral

intraintestinal, um supositório retal, e suas combinações.

[0017] Em algumas concretizações, 5-HTP e carbidopa são providos como uma formulação de liberação lenta (SR) do 5-HTP e uma baixa dose de carbidopa, na mesma ou nas formas de dosagem separadas.

[0018] Em algumas concretizações, o indivíduo que está necessitando de tratamento para desordens psiquiátricas e/ou desordens neurológicas, tais como anomalias de humor ou anomalias no controle de impulso ou agressão. Em algumas concretizações, o indivíduo que está necessitando de tratamento para depressão, ansiedade social, desordem de pânico, desordem de ansiedade generalizada, OCD, desordens de controle de impulso, suicidalidade, desordem de personalidade borderline, fibromialgia, ataxia, humor, sintomas cognitivos ou comportamentais e agitação relacionada às desordens neurológicas (por exemplo, Alzheimer, Parkinson), recuperação de acidente vascular cerebral, autismo, enxaqueca, desordens de sono, disforia pré-menstrual, desordem de estresse pós-traumático, depressão pós-parto, ou depressão depois do tratamento com interferon. Em algumas concretizações, o indivíduo que está necessitando de tratamento para depressão, ansiedade, suicidalidade, desordem obsessiva compulsiva, ou ADHD. Em algumas concretizações, o indivíduo que está necessitando de tratamento para depressão, desordem depressiva maior ou depressão resistente ao tratamento (não totalmente remissão depois do tratamento com um inibidor de recaptção de serotonina).

[0019] Em algumas concretizações, o método compreende monoterapia com o 5-HTP e baixa dose de carbidopa. Em algumas concretizações, o método compreende terapia auxiliar com o 5-HTP e baixa dose de carbidopa juntamente com um potencializador de serotonina. Em algumas concretizações, o potencializador de serotonina é selecionado do grupo que consiste em inibidor de recaptção de serotoninas,

inibidores de recaptação de serotonina norepinefrina, inibidores de tripla recaptação, inibidores de oxidase de monoamina, antidepressivos tricíclicos, agonistas de serotonina, anfetaminas, precursores de serotonina, profármacos de serotonina, intermediários na biossíntese de serotonina, e seus sais farmacologicamente aceitáveis. Em algumas concretizações, o potencializador de serotonina é um inibidor de recaptação de serotonina seletivo (SSRI). Em algumas concretizações, o potencializador de serotonina é selecionado do grupo que consiste em: citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, indalpina, paroxetina, sertralina, vilazodona, vortioxetina, zimelidina e suas combinações.

[0020] Em algumas concretizações, o 5-HTP e baixa dose de carbidopa são administrados oralmente, opcionalmente na mesma ou nas formas de dosagem separadas.

[0021] Em algumas concretizações, a baixa dose de carbidopa provida em uma dosagem diária de desde cerca de 0,1 ou 0,2 a cerca de 0,5 mg/kg/dia (ou cerca de 5 ou 10 mg a cerca de 35 mg por dia).

[0022] Em algumas concretizações, o 5-HTP é provido em uma dosagem diária de desde cerca de 0,1, 0,2, 0,5, ou 0,75, a cerca de 1, 4, ou 6 gramas por dia.

[0023] Também provido é uma formulação farmacêutica ou kit de partes adequado para a administração entérica compreendendo 5-HTP e baixa dose de carbidopa, a dita formulação adequada para administração diária uma, duas ou três vezes.

[0024] Em algumas concretizações, a baixa dose de carbidopa na formulação farmacêutica ou no kit de partes é provido em uma dosagem diária de desde cerca de 0,1 ou 0,2 a cerca de 0,5, 0,6 ou 0,8 mg/kg/dia (ou cerca de 5 ou 10 mg a cerca de 35, 50 ou 60 mg por dia).

[0025] Em algumas concretizações, o 5-HTP e a baixa dose de carbidopa são providos na formulação farmacêutica ou no kit de partes em

uma razão de dosagem de desde 100:1, 80:1, 60:1, ou 50:1, para 40:1, 30:1 ou 20:1 de 5-HTP:carbidopa.

[0026] Em algumas concretizações, a formulação é uma forma de dosagem adequada para a administração oral ou retal.

[0027] Em algumas concretizações, a formulação de 5-HTP e/ou carbidopa é um comprimido, uma cápsula, ou outra formulação para a administração dosada diária; ou dois comprimidos, cápsulas, ou outra formulação para a administração dosada duas vezes por dia.

[0028] Em algumas concretizações, a formulação compreende uma formulação de liberação lenta de 5-HTP e/ou carbidopa. Em algumas concretizações, a formulação de liberação lenta compreende uma formulação gastroerretiva. Em algumas concretizações, o 5-HTP e a baixa dose de carbidopa são coadministrados com uma refeição (por exemplo, quando provido como uma formulação gastroerretiva).

[0029] Também provido é o uso de uma baixa dose de carbidopa como ensinado aqui em um método de melhoramento de a biodisponibilidade de 5-HTP em um indivíduo (por exemplo, indivíduo humano) compreendendo, que consiste em, ou que consiste essencialmente de co-administração ao indivíduo de uma baixa dose de carbidopa com o 5-HTP, desse modo melhorando biodisponibilidade de 5-HTP no indivíduo.

[0030] Ulteriormente provido é o uso de a baixa dose de carbidopa como ensinado aqui em um método de preparação de um medicamento para o melhoramento da biodisponibilidade de 5-HTP em um indivíduo (por exemplo, indivíduo humano).

[0031] Os aspectos expostos acima e outras características da descrição são explicados na seguinte descrição, tomada em ligação com os desenhos anexos.

Breve Descrição dos Desenhos

[0032] **A FIG. 1.** Efeitos de baixa dose de carbidopa sobre a elevação no plasma de 5-HTP induzida por administração de 5-HTP. Carbidopa dependente de dose aumentou a elevação no plasma de 5-HTP. O efeito era similar em camundongos de tipo selvagem e de 5-HT_{Hypo} (camundongos com deficiência de 5-HT no cérebro seletiva e parcial devido a uma mutação de triptofano hidroxilase (Beaulieu e outros, 2008)), provavelmente refletindo que os dois genótipos de camundongos tinham níveis no plasma de 5-HTP similares na linha de base. * significa uma diferença estatisticamente significativa do grupo apenas tratado com 5-HTP 200 mg/kg/dia. Teste pós-hoc de Dunnett's, ANOVA de uma via.

[0033] **A FIG. 2.** Efeitos de baixa dose de carbidopa sobre a elevação de tecido de 5-HT no cérebro induzida por administração de 5-HTP. Carbidopa dependente de dose aumentou a elevação de tecido de 5-HT induzida por 5-HTP. O efeito foi proporcionalmente mais pronunciado em camundongos 5-HT_{Hyp}, que devido a sua síntese de 5-HT no cérebro endógena mais baixa tinha níveis de 5-HT no cérebro mais baixos na linha de base. * significa uma diferença estatisticamente significativa do grupo apenas tratado com 5-HTP de 200 mg/kg/dia. Teste pós-hoc de Dunnett's, ANOVA de uma via.

[0034] **A FIG. 3.** Efeitos de baixa dose de carbidopa sobre a elevação de tecido de 5-HIAA no cérebro induzida por administração de 5-HTP. Carbidopa dependente de dose aumentou a elevação de tecido de 5-HIAA induzida por 5-HTP. O efeito foi proporcionalmente mais pronunciado em camundongos 5-HT_{Hypo}, que devido a sua síntese de 5-HT no cérebro endógena mais baixa tinha níveis mais baixos de 5-HIAA no cérebro na linha de base. * significa uma diferença estatisticamente significativa do grupo apenas tratado com 5-HTP de 200 mg/kg/dia. Teste pós-hoc de Dunnett's, ANOVA de uma via.

[0035] **As FIGs. 4A-4D.** quantificação eletroquímica de HPLC de

carbidopa no plasma. A FIG. 4A: 10 ng/mL de padrão em ácido perclórico. Pico de carbidopa visível a 24 min. A FIG. 4B: extrato de plasma oriundo de camundongo não tratado com carbidopa. Nenhum pico de carbidopa visível. Ondulações de linha de base a 24 min é detector de ruído. A FIG. 4C: Extrato de plasma oriundo de um camundongo não tratado com carbidopa, mas o plasma adicionado com carbidopa a uma concentração de 2 ng/mL antes da extração. Pico de carbidopa visível a 24 min. A FIG. 4D: Extrato de plasma oriundo de camundongo tratado com 10 mg/kg/dia de carbidopa. Nenhum pico de carbidopa visível. Ondulações de linha de base a 24 min é detector de ruído, como indicado.

[0036] **As FIGs. 5A-5C.** Ilustração qualitativa do mecanismo de ação da presente invenção. Sob condições de linha de base (FIG. 5A), essencialmente nenhum 5-HTP está presente na circulação sistêmica. (Na linha de base de 5-HT no cérebro é sintetizada localmente no cérebro a partir do triptofano.) Tratamento apenas com 5-HTP (FIG. 5B) moderadamente elevará 5-HTP na circulação sistêmica, e moderadamente elevará 5-HT no cérebro. Cotratamento com baixa dose de carbidopa (FIG. 5C) significativamente inibirá amino ácido descarboxilase localmente no intestino, redução do metabolismo de primeira passagem de 5-HTP, permitindo que mais 5-HTP entre na circulação sistêmica e cause uma elevação mais forte do 5-HT no cérebro depois de tratamento com 5-HTP em comparação com depois do tratamento com apenas 5-HTP. Simultaneamente, na circulação sistêmica os níveis de carbidopa serão tão diluídos a funcionalmente inibir AAAD. *Símbolos:* ●, carbidopa. ◆, 5-HTP.

Descrição Detalhada

[0037] Para as finalidades de promoção de um entendimento dos princípios da presente descrição, referência agora será feita para concretizações preferidas e linguagem específica será usada para descrever as mesmas. Será, não obstante, entendido que nenhuma limitação

do escopo da descrição é desse modo destinado, tal alteração e outras modificações da descrição como ilustradas aqui, sendo contempladas como normalmente ocorreria àquele versado na técnica a qual a descrição se refere.

[0038] Artigos "um" e "uma" são usados aqui como referindo a um ou a mais do que um (isto é, pelo menos um) do objeto gramatical do artigo. A título de exemplo, "um elemento" significa pelo menos um elemento e pode incluir mais do que um elemento.

[0039] "Cerca de" é usado para prover flexibilidade a um ponto final da faixa numérica por provisão de que um dado valor pode ser "levemente acima" ou "levemente abaixo" do ponto final sem afetar o resultado desejado.

[0040] O uso aqui dos termos "incluindo", "compreendendo," ou "tendo," e suas variações, destina-se a incluir os elementos listados aqui em seguida e seus equivalentes bem como elementos adicionais. Concretizações relatadas como "incluindo", "compreendendo," ou "tendo" certos elementos são também contemplados como "que consiste essencialmente de" e "que consiste daqueles" certos elementos.

[0041] Recitação de faixas de valores aqui é meramente destinada a servir como um método taquigráfico de referência individual a cada valor separado que cai dentro da faixa, a não ser que de outra maneira indicado aqui, e cada valor separado é incorporado na especificação como se fosse individualmente relatado aqui. Por exemplo, se uma faixa de concentração for afirmado como 1% a 50%, pretende-se que valores tais como 2% a 40%, 10% a 30%, ou 1% a 3%, etc., sejam expressamente enumerados nesse relatório. Esses são apenas exemplos dos quais é especificamente pretendido, e todas as possíveis combinações de valores numéricos entre e incluindo o valor mais baixo e o valor mais alto enumerados devem ser considerados como sendo expressamente afirmados nesta descrição.

[0042] Como usado aqui, "tratamento," "terapia" e/ou "regime de terapia" referem-se à invenção clínica feita em resposta a uma doença, desordem ou condição fisiológica manifestada por um paciente ou à qual um paciente pode ser suscetível. O objetivo do tratamento inclui o alívio ou a prevenção de sintomas, diminuição ou supressão da progressão ou piora de uma doença, uma desordem ou uma condição e/ou a remissão da doença, da desordem ou da condição.

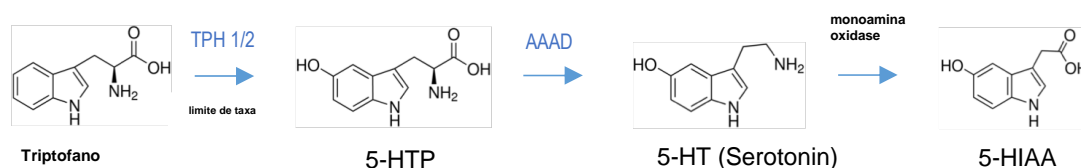
[0043] O termo "quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade suficiente para efetuar resultados benéficos ou biológicos e/ou clínicos desejáveis.

[0044] Como usado aqui, o termo "indivíduo" e "paciente" são usados intercambiavelmente aqui e referem-se a tanto animais humanos quanto não humanos. O termo "animais não humanos" da descrição inclui todos os vertebrados, por exemplo, mamíferos e não mamíferos, tais como primatas não humanos, carneiro, cachorro, gato, cavalo, vaca, galinhas, anfíbios, reptéis, e semelhantes.

[0045] A não ser que de outra maneira definido, todos os termos técnicos usados aqui têm o mesmo significado que comumente entendido por aquele de habilidade comum na técnica à qual essa descrição pertence.

I. 5-Hidroxitriptofano

[0046] "5-hidroxitriptofano" ou "5-HTP" é o precursor de serotonina (aka 5-hidroxitriptamina, 5-HT) no corpo. No corpo humano, 5-HTP é sintetizado a partir do triptofano na dieta por triptofano hidroxilase (subtipo 1 na periferia, subtipo 2 na maioria dos neurônios) (Jacobsen e outros, 2016a). 5-HTP é rapidamente convertido em 5-HT por amino ácido descarboxilase aromático (AAAD), uma enzima ubiquamente expressa de alta capacidade que é insaturada sob condições de linha de base (Bowsher, 1986). 5-HTP é assim o precursor natural, imediato, e de limitação de taxa de 5-HT.



[0047] 5-HTP exogenamente administrado, se oralmente ou parenteralmente, eleva síntese de 5-HT no cérebro e níveis funcionais (isto é, 5-HT extracelular, 5-HT_{Ext}) nos modelos de animal (Jacobsen e outros, 2016b; Perry and Fuller, 1993) bem como no ser humano (Agren e outros, 1991; Sargent e outros, 1998).

[0048] Como é em geral o caso com o sistema de 5-HT, biologia de 5-HTP e farmacologia aparecem muito similares entre a espécie de mamífero não humana, por exemplo, roedores, e ser humano. Por exemplo, tanto nos roedores quanto no ser humano, o destino metabólico conhecido exclusivamente do 5-HTP é a conversão em 5-HT, por AAAD (Jacobsen e outros, 2016a); na linha de base, níveis de tecido e de plasma de 5-HTP são muito baixos (Gijsman e outros, 2002; Jacobsen e outros, 2016b); e 5-HTP exógeno sozinho modestamente eleva biomarcadores neuroendócrinos da função de 5-HT no cérebro, enquanto 5-HTP exógeno fortemente sinergiza com a administração de SSRI concomitante para elevar função de 5-HT além do efeito do SSRI (Fuller and Snoddy, 1980; Sargent e outros, 1998). Portanto, constatações sobre a farmacologia de 5-HTP em roedores traduzem bem para o ser humano.

[0049] 5-HTP pode ser prontamente originado das sementes da planta *Griffonia Simplicifolia* e está disponível comercialmente. 5-HTP pode também ser obtido via síntese química (*vide, por exemplo*, CN103554005A). Administração exógena de 5-HTP foi relatada nas experiências de ser humano experimentais para ter potencial terapêutico em uma faixa de desordens, por exemplo, depressão como monoterapia (Takahashi e outros, 1976), depressão como terapia auxiliar (van Praag, 1982), ansiedade (Kahn e outros, 1987), obesidade (Cangiano e outros,

1992), ataxia (Trouillas e outros, 1988), enxaqueca (Nicolodi and Sicuteri, 1999), fibromialgia (Caruso e outros, 1990), insônia (Soulaïrac and Lambinet, 1977), e terrores noturnos (Bruni e outros, 2004).

[0050] Além disso, 5-HTP como uma monoterapia ou terapia auxiliar melhorará a função de 5-HT no cérebro, e 5-HTP poderia tratar distúrbios adicionais, como monoterapia ou terapia auxiliar, conhecidas como sendo tratáveis por fármacos estimulatórios de 5-HT, incluindo, mas não limitadas a, distúrbio de estresse pós-traumático (Connor e outros, 1999), fobia social (Lader e outros, 2004), distúrbios de ansiedade (Coric e outros, 2010), agitação de Alzheimer (Viscogliosi e outros, 2017), demência relacionada a Alzheimer (Bartels e outros, 2018), distúrbio obsessivo compulsivo (Blier and Bergeron, 1996), disforia pré-menstrual (Steiner e outros, 1995), depressão pós-parto (Appleby e outros, 1997), bulimia (Jackson e outros, 2010), distúrbio de compulsão alimentar (Guerdjikova e outros, 2008), recuperação de acidente vascular cerebral (Mead e outros, 2013), e/ou efeito pseudobulbar (Sloan e outros, 1992). Além disso, um produto de fármaco de 5-HTP poderia tratar distúrbios, acredita-se que a patologia envolva a deficiência de 5-HT, incluindo mas não limitada a, distúrbios de controle de impulso (Carver e outros, 2008), distúrbio da personalidade borderline (Brown e outros, 1982), suicidalidade (Asberg, 1997), e/ou autismo (Veenstra-VanderWeele e outros, 2012).

[0051] Depois da administração oral, 5-HTP é rapidamente absorvido a partir do intestino superior ($T_{Max} \sim 1h$) e então rapidamente é eliminado (convertido em 5-HT) como uma semi-vida de $\sim 2 h$ (Gijsman e outros, 2002; Westenberg e outros, 1982). A absorção rápida está associada aos eventos adversos gastrointestinais (GI) relacionados a C_{Max} , tais como náusea, diarreia, dor abdominal, and vômito (Byerley e outros, 1987; Lowe e outros, 2006). Esses eventos adversos indesejáveis são causados por conversão não pretendida de 5-HTP em 5-HT no

GI (Turner e outros, 2006b). De fato, estudos de animais sugerem que mais do que 50% do 5-HTP exogenamente administrado é convertido em 5-HT durante o transporte sobre a parede intestinal (Shindo e outros, 1977). 5-HT promove motilidade de GI, secreção de fluido, e sensação de dor (Gershon, 2013), que corresponde aos eventos adversos de GI observados associados a administração de 5-HTP (Turner e outros, 2006b). Para reduzir eventos adversos GI induzidos por 5-HTP, a dose de 5-HTP na maioria das experiências tinham de ser tituladas em etapas de múltiplas doses durante múltiplos dias ou semanas (Alino e outros, 1976; van Hiele, 1980; van Praag, 1982). Isso infelizmente complica terapia, compromete aderência, e diminui eficácia clínica total (Claxton e outros, 2001). De modo geral, farmacocinética rápida de 5-HTP formou 5-HTP em sua forma de liberação imediata nativa difícil de usar como um produto terapêutico. De fato, há atualmente nenhum produto de fármaco aprovado da Food and Drug Administration usando 5-HTP como uma porção ativa.

[0052] Semi-vida curta de 5-HTP necessita doses diárias múltiplas, isto é, de 4-6, para manter exposição de plasma de 5-HTP razoavelmente estável (Jacobsen e outros, 2016a; van Praag, 1982). Tal regime é impraticável em um conjunto terapêutico de vida real. Aderência será baixa e a eficácia terapêutica comprometida. Infelizmente, fornecimento de liberação lenta (SR) pode ser marcadamente e a um de grau inesperado melhoram as propriedades de fármaco de 5-HTP (*vide* as Patentes U.S. Nos. 9.468.627 e 8.969.400 por Jacobsen e outros), que é suportado pelos dados do animal (Jacobsen e outros, 2016b). Além disso, biodisponibilidade oral de 5-HTP parece ser modesta (Gijsman e outros, 2002). Estudos terapêuticos frequentemente empregam doses diárias altas de 5-HTP quando 5-HTP nativo é dado sozinho, por exemplo, 900 mg/dia para obesidade (Cangiano e outros, 1992). Altas doses de 5-HTP possuem uma desvantagem por causa de tamanho grande da

forma de dosagem sólida e/ou múltiplos comprimidos ou cápsulas por dose.

[0053] Como usado aqui, "formulação de liberação lenta de 5-HTP" refere-se a uma formulação com a capacidade de liberar 5-HTP em uma taxa lenta, tal que o plasma $T_{1/2}$ é aumentada e/ou T_{Max} é atrasado como em comparação com uma formulação de liberação imediata. Os termos "5-HTP em uma taxa lenta" e "5-HTP em uma liberação lenta" são usados intercambiavelmente e referem-se à capacidade de levar o 5-HTP a ser liberado no indivíduo em uma taxa mais lenta do que se administrado diretamente. *Vide* U.S. Patent No. 9.468.627 por Jacobsen e outros, que é incorporada por referência em sua totalidade. Outros termos que podem ser usados para tais formulações incluem, mas não são limitados a, "liberação sustentada," "liberação controlada," "liberação prolongada," e "liberação por tempo."

[0054] Por exemplo, 5-HTP oral de liberação imediata tipicamente tem um $T_{1/2}$ de cerca de 2 horas, e assim um 5-HTP de liberação lenta teria um $T_{1/2}$ maior do que 3, 4, 5, 6 ou 7 horas. Em algumas concretizações, o $T_{1/2}$ é pelo menos 8 horas. Em algumas concretizações, o $T_{1/2}$ é de 8, 10 ou 12 horas a 24, 48 ou 72 horas.

[0055] Como um outro exemplo, 5-HTP oral de liberação imediata tem um T_{Max} de 1-2 horas. Assim, em algumas concretizações, a formulação de liberação lenta de 5-HTP é administrada e/ou é formulada tal que o T_{max} (tempo de concentração de plasma máximo depois da administração) de 5-HTP é pelo menos 2 horas, ou entre 2 horas e 12 horas.

[0056] Em algumas concretizações, 5-HTP é provido em uma quantidade terapeuticamente eficaz em uma formulação adequada para administração entérica. Como usado aqui, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade de 5-HTP que é suficiente para mostrar o benefício no indivíduo. Em algumas concretizações, a formulação é provida em uma dose unitária para o uso uma vez diariamente

ou duas vezes diariamente. *Vide* a Patente U.S. No. 8.969.400 por Jacobsen e outros, que é incorporada por referência em sua totalidade.

[0057] Em algumas concretizações, uma dose diária de 0,05 a 10 gramas de 5-HTP pode ser provida (por exemplo, como um comprimido, cápsula, ou outra formulação de dosagem para a administração dosada diária, ou dois comprimidos, cápsula, ou outra formulação para a administração dosada duas vezes por dia com metade a dosagem diária em cada). Em algumas concretizações, a dose diária pode ser de 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, ou 0,75, a 5, 8, ou 10 gramas por dia. Em algumas concretizações, a dose diária pode ser de 1 a 5 gramas por dia. Em algumas concretizações, a dose diária pode ser de 1 a 3 gramas por dia.

[0058] Em algumas concretizações, 5-HTP é provido em uma dosagem diária de desde cerca de 0,1, 0,2, 0,5, ou 0,75 gramas por dia, a cerca de 1, 4, ou 6 gramas por dia, para um indivíduo humano.

[0059] Em algumas concretizações, 5-HTP é administrado de modo a conseguir níveis de 5-HTP no plasma de em média 10-100 ng/mL. Em algumas concretizações, 5-HTP é administrado de modo a conseguir níveis de 5-HTP no plasma de em média 100-1000 ng/mL. Em algumas concretizações, 5-HTP é administrado de modo a conseguir níveis de 5-HTP no plasma de em média 1000-10000 ng/mL.

II. Baixa dose de carbidopa

[0060] Carbidopa inibe amino ácido descarboxilase aromática (AAAD), a enzima que catalisa a conversão de 5-HTP em 5-HT, a conversão de levodopa em dopamina, e outras reações metabólicas similares (Bowsher R.R., 1986). Doses de manutenção terapêutica de carbidopa são > 1 mg/kg/dia (assumindo um peso de corpo do paciente de 70 kg) (Merck, 2017; Pahwa e outros, 2014; van Praag, 1982). Em um estado constante, em um cenário terapêutico, níveis médios no plasma de carbidopa nas doses de manutenção são ≥ 25 ng/mL (faixa: 25-150

ng/mL) (Verhagen Metman e outros, 2015; Yeh e outros, 1989).

[0061] "Baixa dose" de carbidopa como usado aqui refere-se a uma dosagem abaixo daquela normalmente usada clinicamente. AAAD, sendo a enzima que catalisa a conversão de 5-HTP em 5-HT, está presente em grande excesso e é insaturada sob condições de linha de base (Bowsher R.R., 1986). Como uma consequência disso, sob condições de linha de base níveis de 5-HTP são muito baixos, refletindo que a etapa de limitação de taxa na síntese de 5-HT é a formação de 5-HTP a partir de triptofano, catalisada por triptofano hidroxilase (Jacobsen e outros, 2012a). Segue-se que níveis mínimos de um PDI (por exemplo, carbidopa média <25 ng/mL (Verhagen Metman e outros, 2015; Yeh e outros, 1989)) não terão nenhum impacto substancial na atividade de AAAD na circulação sistêmica e órgãos internos.

[0062] Em algumas concretizações, baixa dose de carbidopa é provida em uma dosagem diária de desde cerca de 0,1 ou 0,2 a cerca de 0,5, 0,6 ou 0,8 mg/kg/dia (ou cerca de 5 ou 10 mg a cerca de 35, 50 ou 60 mg por dia) for a indivíduo humano.

[0063] Em algumas concretizações, o 5-HTP e forma de dosagem/coadministração de baixa dose de carbidopa funciona de tal modo que conversão de 5-HTP em 5-HT é substancialmente inibida apenas no intestino, no sítio de absorção de 5-HTP, enquanto atividade de AAAD na circulação sistêmica, órgãos internos, e cérebro permanecerão substancialmente ou funcionalmente não inibidos (*vide* FIG. 5A-5C).

[0064] Sem querer estar ligado pela teoria, a inibição seletiva de AAAD no intestino com baixa dose de carbidopa como pensado aqui protege 5-HTP, totalmente ou parcialmente, contra conversão catalisada por AAAD em 5-HT no intestino. Por sua vez, isso permite que mais 5-HTP entre na circulação sanguínea sistêmica e seja transportado para o cérebro onde o 5-HTP pode ser convertido em 5-HT e aumento da síntese de 5-HT e função de 5-HT. Além disso, como a maioria dos

eventos adversos oriundos de 5-HTP surge da conversão em 5-HT no intestino (por exemplo, diarreia, náusea, desconforto GI, vômito) (Byerley e outros, 1987), a presente invenção terá o potencial para reduzir tais eventos adversos GI relacionados a 5-HT.

[0065] A função de 5-HT melhorada no cérebro pode manifestar-se como liberação aumentada líquida sináptica e extra-sináptica de 5-HT e níveis elevados de 5-HT extracelular (5-HT_{Ext}). Isso causa uma neurotransmissão de 5-HT aumentada através de receptores de serotonina no cérebro, uma ação que pode exercer um efeito terapêutico. Mecanismos a jusante de receptores de serotonina incluem, mas não são limitados a, plasticidade neural, mudanças eletrofisiológicas, modulações na conectividade de cérebro, alterações nos circuitos estruturais no cérebro, alterações nos circuitos funcionais no cérebro, alterações na estrutura cerebral total, alterações no complemento e estrutura de neurite, alterações nos fatores neurotróficos, alterações em neurogênese, alterações no complemento e número de neurônios e, alterações no complemento e número de células de não neurônio, e alterações na apoptose. Em algumas concretizações, a coadministração pode ulteriormente compreender a administração de um outro terapêutico serotoninérgico.

[0066] Como usado aqui, "formulação de liberação lenta de carbidopa" refere-se a uma formulação com a capacidade de liberar a baixa dose de carbidopa em uma taxa lenta tal que o $T_{1/2}$ no plasma é retardado e/ou T_{Max} é diminuído quando em comparação com uma formulação de liberação imediata. A formulação de liberação lenta de carbidopa pode ser provida juntamente com 5-HTP na mesma forma de dosagem, ou em formas de dosagem separadas. Os termos "carbidopa em uma taxa lenta" e "carbidopa em uma liberação lenta" são usados intercambiavelmente e referem-se à capacidade de levar a carbidopa a ser liberada no indivíduo em uma taxa mais lenta se administrado diretamente,

em uma forma de dosagem imediata. *Vide, por exemplo*, U.S. 2006/0013875 to Han e outros. (Pahwa e outros, 2014). Outros termos que podem ser usados para tais formulações incluem, mas não são limitados a, "liberação sustentada," "liberação controlada," "liberação prolongada," e "liberação na hora."

III. Formulações e Administração

[0067] 5-HTP e/ou carbidopa usados na invenção podem ser uma base livre; um sal; um conjugado (por exemplo, um conjugado de amino ácido, um conjugado de hidrocarboneto, um conjugado de lipídeo); um conjugado para alterar absorção, distribuição, metabolismo, e/ou propriedades de excreção; ou uma modificação isotópica para alterar as propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, e/ou de excreção. *Vide* A Patente U.S. No. 4.658.038 por Tamir e outros.; A Patente U.S. No. 7.101.912 por Xiang e outros.; A Patente U.S. No. 8.969.400 por Jacobsen e outros., que são incorporadas aqui por referência.

[0068] Formas de dosagem farmacêutica sólidas adequadas para a administração entérica de 5-HTP e/ou carbidopa pode incluir comprimidos, cápsulas, ou partículas que podem ser preparados usando abordagens farmacêuticas padrão para a formação de formulações de fármaco conhecidas pela pessoa versada na técnica. Exemplos incluem, mas não são limitados a, formulações gastrorretentiva (Lopes e outros, 2016), comprimidos de matriz inchável (Verhagen Metman e outros, 2015), comprimidos de matriz erosível (Nokhodchi e outros, 2012), comprimidos osmóticos (Thombre e outros, 2004), mini-comprimidos (Mitra e outros, 2017), e micro-contas (Freitas e outros, 2016).

[0069] Em algumas concretizações, a formulação é uma formulação gastrorretentiva de liberação lenta de 5-HTP e baixa dose de carbidopa, ou na mesma ou nas formas de dosagem separadas para coadministração (*vide* revisão, Lopes e outros, 2016; *vide também* A Patente U.S. Nos. 6.340.475; 6.635.280; 6.723340. 9.161.911; e 9.980903).

[0070] As formas de dosagem de 5-HTP e/ou carbidopa podem ser administradas com ou sem alimento, dependendo da concretização específica. Em algumas concretizações, a(s) forma(s) de dosagem devem ser tomadas/administradas como alimento (por exemplo, com uma refeição; *vide* A Patente U.S. No. 7.438.927). Em outras concretizações, a(s) forma(s) de dosagem devem ser tomadas/administradas enquanto em jejum.

[0071] A forma de dosagem sólida adequada para a administração entérica pode fornecer 5-HTP e/ou carbidopa ou predominantemente ao estômago, jejuno, íleo, cólon, ou reto, ou a suas combinações. O 5-HTP e/ou carbidopa podem ser liberado via a dosagem sólida durante um período, que variam de essencialmente instantaneamente no(s) sítio(s) de fornecimento até 24 h, quando é apropriado para a indicação em questão. A forma de dosagem de 5-HTP e/ou carbidopa pode também ser um líquido, gel, ou semi-sólido, ou tais não sólidos que incorporam elementos sólidos.

[0072] Em algumas concretizações, formas de dosagem entéricas podem ser administradas oralmente ou retalmente. Doses podem ser administradas uma vez, duas vezes, ou mais frequente, quando necessário para terapia. Uma ou mais unidades podem ser administradas em cada dose. A forma de dosagem de 5-HTP e/ou de carbidopa pode ser administrada aguda, durante um dia, vários dias, várias semanas, vários meses, ou indeterminado, dependendo da necessidade terapêutica do indivíduo a ser tratado.

[0073] Em algumas concretizações, cada sub-dose (por exemplo, primeira de um total de duas ou mais administrações diárias) inclui um comprimido, cápsula ou outra forma de dosagem. Em outras concretizações, cada sub-dose inclui dois ou mais comprimidos, cápsulas, ou outras formas de dosagem.

[0074] A dose de 5-HTP e/ou carbidopa pode ser titulada até a dose

final durante vários dias, semanas, ou meses, ou a concentração de dosagem final pode ser administrada no início do tratamento.

[0075] A coadministração de 5-HTP e de carbidopa pode ser usada terapêuticamente como monoterapia, isto é, com nenhuma outra terapia de potencializador de serotonina concomitante. Alternativamente, a coadministração de 5-HTP e carbidopa pode ser usada terapêuticamente como terapia auxiliar, isto é, juntamente com uma outra terapia serotoninérgica ou potencializador de serotonina, incluindo, mas não limitado a, inibidor de recaptção de serotoninas, inibidores de recaptção de serotonina norepinefrina, inibidores de oxidase de monoamina, agonistas de serotonina, antagonistas de serotonina, moduladores aloestéricos de receptor de serotonina, precursores de serotonina, co-fatores de síntese de serotonina, e/ou moduladores de elementos biológicos na trajetória metabólica de serotonina. *Vide* A Patente U.S. No. 9.468.627 por Jacobsen e outros.

[0076] "Potencializador de serotonina" como usado aqui refere-se a qualquer composto que aumenta, diretamente ou indiretamente, a disponibilidade de serotonina no sistema nervoso central para a ligação aos receptores de serotonina na membrana pós-sináptica, ou diretamente estimula receptores de serotonina, e inclui, mas não é limitado a, inibidor de recaptção de serotoninas, inibidores de oxidase de monoamina, antidepressivos tricíclicos, agonistas de serotonina, anfetaminas, precursores de serotonina, profármacos de serotonina, intermediários na biossíntese de serotonina, co-fatores, e seus sais farmacologicamente aceitáveis. Tais compostos podem ser dados sozinhos ou em combinação com outros potencializadores de serotonina.

[0077] O termo "SSRI" ou "inibidor de recaptção de serotonina seletivo" refere-se àqueles compostos tipicamente usados como antidepressores e estão associados ao aumento no nível extracelular no neurotransmissor de serotonina por inibição de sua captação na célula pré-

sináptica, aumento do nível de serotonina na fenda sináptica disponível para se ligar a receptores de serotonina pós-sinápticos. Exemplos de SSRIs adequados incluem, mas não são limitados a, citalopram, dapoxetine, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, indalpina, paroxetina, sertralina, vilazodona, vortioxetina, zimelidina, e suas combinações.

[0078] O 5-HTP e a baixa dose de carbidopa podem ser providos juntos na mesma forma de dosagem, ou eles podem ser providos separadamente como um kit de partes compreendendo formas de dosagem separadas que pode ser subsequentemente colocado juntos para o uso em terapia de combinação entre si como pensado aqui. Elas podem ser embaladas e apresentadas juntas como componente(s) separado(s) de um kit de partes na terapia auxiliar com um potencializador de serotonina (por exemplo, SSRI).

[0079] Os seguintes Exemplos não limitantes são providos para ulteriormente descrever e demonstrar a presente invenção.

EXEMPLOS

Métodos

[0080] *Camundongos:* Camundongos adultos foram usados, tanto camundongos de tipo selvagem (WT) com normal níveis de 5-HT normais quanto camundongos '5-HT_{Hypo}' com níveis e síntese de 5-HT no cérebro reduzidos (Beaulieu e outros, 2008). Os camundongos 5-HT_{Hypo} são um modelo naturalista de deficiência de 5-HT no cérebro, que é conhecido como sendo um fator patogênico em várias desordens do SNC, por exemplo, depressão e suicídio.

[0081] *Tratamentos com fármaco:* Carbidopa foi usado como um PDI. Para modelar o fornecimento de fármaco oral que ocorre em ser humano durante o cenário terapêutico, 5-HTP e carbidopa foram fornecidos via alimento de camundongo (comida padrão). Esta abordagem distribuída no fornecimento de fármaco durante um tempo, provendo uma medição de fornecimento de 'liberação lenta' (liberação sustentada

por aka, prolongada, na hora, controlada). 5-HTP foi administrado em uma dose de 200 mg/kg/dia. Carbidopa foi administrado em doses de 2, 5 ou 10 mg/kg/dia além de 5-HTP, para avaliar o efeito de carbidopa nos resultados de tratamento com 5-HTP. Para avaliar o efeito de carbidopa sozinha, aos grupos de camundongos foram também administrados carbidopa de 10 mg/kg/dia, a dose mais alta de carbidopa, sem 5-HTP concomitante. Comparações foram feitas para camundongos não tratados. Duração de todos os tratamentos foi de 14 dias, que é considerado crônico na experiência com camundongo.

[0082] *Coleção de amostras:* Durante tratamentos, amostras de sangue foram coletadas para avaliar níveis no plasma de 5-HTP e de carbidopa. No fim dos tratamentos camundongos foram submetidos a eutanásia e tecidos do cérebro (córtex frontal) foram coletados.

[0083] *Análise Quantitativa:* Níveis no plasma de 5-HTP, carbidopa no plasma, 5-HT no cérebro, e ácido 5-hidroxiindolacético no cérebro (5-HIAA, principal metabólito de 5-HT) foram quantificados usando HPLC, como descrito (Jacobsen e outros, 2012b). Os limites de detecção para 5-HT e 5-HTP no plasma foram de 1 ng/mL e para carbidopa no plasma de 2 ng/mL (FIG. 4C).

Resultados & Discussão

[0084] Níveis elevados de tratamento com 5-HTP no plasma (FIG. 1), 5-HT no cérebro (FIG. 2), e 5-HIAA no cérebro (FIG. 3). Carbidopa sozinha, sem tratamento concomitante com 5-HTP, não tinha nenhum efeito. Quando administrada além de 5-HTP, carbidopa múltipla e dependente de dose aumentou o efeito de tratamento com 5-HTP em todas as medições de resultados. Os efeitos de tratamento de 5-HTP no plasma não difeririam entre camundongos WT e camundongos 5-HT_{Hypo}. Isto era esperado, quando a mutação transportada pelos camundongos 5-HT_{Hypo} não afetará o metabolismo e absorção de 5-HTP (Beaulieu e outros, 2008). Em contraste com isso, os efeitos de tratamento

com 5-HTP +/- carbidopa no cérebro, 5-HT e 5-HIAA foram relativamente mais pronunciados nos camundongos 5-HT_{Hypo}. Isso pode parcialmente refletir que os camundongos WT na linha de base já tinham altos níveis de tecido de 5-HT. Observação, dados anteriores demonstram que elevações ainda menores nos níveis de tecido de 5-HT e 5-HIAA em camundongos WT traduzem-se em elevações substanciais nos níveis da combinação funcionalmente ativa de 5-HT no espaço extracelular (5-HT_{Ext}) (Jacobsen e outros, 2016b).

[0085] Além de tudo, estas constatações sugerem que este regime de tratamento de 5-HTP/baixa dose de carbidopa podem ser particularmente relevantes nas doenças associadas a disfunção de 5-HT no cérebro, por exemplo, desordens psiquiátricas, mas também em pacientes e em desordens onde níveis de 5-HT são normais e onde em geral elevação de 5-HT e melhoramento pode ser terapêutico. Níveis de carbidopa no plasma estavam abaixo do limite de detecção, isto é < 2 ng/mL, ainda a 10 mg/kg/dia, a dose mais alta.

[0086] Isto demonstra que carbidopa mesmos em doses que apenas produzem níveis de exposição no plasma de pelo menos 12 vezes mais baixos do que níveis sistematicamente ativos (isto é 25 ng/mL, Verhagen e outros, 2015; Yeh e outros, 1989) ainda marcadamente melhora biodisponibilidade de 5-HTP. O mecanismo subjacente é ensinado como sendo que a carbidopa age apenas localmente no intestino superior para proteger 5-HTP contra o metabolismo de primeiro passo durante transporte sobre a parede intestinal. O metabolismo de primeiro passo de 5-HTP exogenamente administrado é conhecido como sendo pronunciado sob as circunstâncias normais (Shindo e outros, 1977). Além disso, como é bem estabelecido que efeitos adversos de 5-HTP predominantemente são causados pela conversão de 5-HTP em 5-HT no intestino, esses dados preveem que este regime de 5-HTP/baixa dose de carbidopa aperfeiçoarão a segurança e tolerabilidade de terapia

com 5-HTP em ser humano.

[0087] Assim, doses de carbidopa mais baixas do que anteriormente relatadas podem melhorar a biodisponibilidade de 5-HTP e efeitos farmacodinâmicos (5-HT no cérebro). Além do mais, doses de carbidopa essencialmente apenas sendo eficaz na inibição de atividade de PDI localmente no intestino pode marcadamente melhorar a biodisponibilidade de 5-HTP e efeitos farmacodinâmicos (5-HT no cérebro). Razões de 5-HTP:carbidopa de 20:1 a 100:1, muito mais altas do que nos relatórios anteriores, eram eficazes no melhoramento da biodisponibilidade de 5-HTP e efeitos farmacodinâmicos (5-HT no cérebro).

[0088] Estes dados demonstram a possibilidade de um método terapêutico de ser humano de cotratamento com 5-HTP com uma baixa dose de carbidopa (por exemplo, a dose de cerca de 0,17 a 0,83 mg/kg/dia para melhorar biodisponibilidade de 5-HTP). Observe-se que, por causa de metabolismo mais alto nos camundongos ~12x doses diárias humanas são necessárias para produzir a mesma exposição nos camundongos. O “fator de escalamento inter espécies” de camundongo para ser humano é assim de 1/12 (Sharma and McNeill, 2009).

[0089] Estes dados também demonstram a possibilidade de um método de cotratamento em razões de 5-HTP:carbidopa de 20:1 a 100:1 para melhorar a biodisponibilidade de 5-HTP e reduzir eventos adversos GI de 5-HTP.

Referências

[0090] Agren H, Reibring L, Hartvig P, Tedroff J, Bjurling P, Hornfeldt K, e outros (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.

[0091] Alino JJ, Gutierrez JL, Iglesias ML (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.

- [0092] 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.
- [0093] Asberg M (1997). Neurotransmitters and suicidal behavior. The evidence from cerebrospinal fluid studies. *Ann N Y Acad Sci* 836: 158-181.
- [0094] Badawy AA, Bano S (2016). Tryptophan Metabolism in Rat Liver After Administration of Tryptophan, Kynurenine Metabolites, and Kynureninase Inhibitors. *Int J Tryptophan Res* 9: 51-65.
- [0095] 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
- [0096] Beaulieu JM, Zhang X, Rodriguiz RM, Sotnikova TD, Cools MJ, Wetsel WC, e outros (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): 1333-1338.
- [0097] Blier P, Bergeron R (1996). Sequential administration of augmentation strategies in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: preliminary findings. *Int Clin Psychopharmacol* 11(1): 37-44.
- [0098] Bowsher R.R. HDP (1986). Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase. In: Boulton A.A. BGB, Yu P.H. (ed). *Neurotransmitter Enzymes. Neuromethods (Series 1: Neurochemistry)*,. Humana Press. Vol 5.
- [0099] Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, e outros (1982). Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry* 139(6): 741-746.

- [0100] Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E (2004). L -5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *Eur J Pediatr* 163(7): 402-407.
- [0101] Byerley WF, Judd LL, Reimherr FW, Grosser BI (1987). 5-Hydroxytryptophan: a review of its antidepressant efficacy and adverse effects. *J Clin Psychopharmacol* 7(3): 127-137.
- [0102] Cangiano C, Ceci F, Cascino A, Del Ben M, Laviano A, Muscaritoli M, e outros (1992). Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. *Am J Clin Nutr* 56(5): 863-867.
- [0103] 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): 201-209.
- [0104] Carver CS, Johnson SL, 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): 912-943.
- [0105] Claxton AJ, Cramer J, Pierce C (2001). A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical therapeutics* 23(8): 1296-1310.
- [0106] Connor KM, Sutherland SM, Tupler LA, Malik ML, Davidson JR (1999). Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. Randomised, double-blind study. *Br J Psychiatry* 175: 17-22.
- [0107] Coric V, Feldman HH, Oren DA, Shekhar A, Pultz J, Dockens RC, e outros (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): 417-425.
- [0108] Da Prada M, Kettler R, Zurcher G, Schaffner R, Haefely WE

(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(suppl 1): 9-20.

[0109] Freitas ME, Ruiz-Lopez M, Fox SH (2016). Novel Levodopa Formulations for Parkinson's Disease. *CNS drugs* 30(11): 1079-1095.

[0110] Fuller RW, Snoddy HD (1980). Effect of serotonin-releasing drugs on serum corticosterone concentration in rats. *Neuroendocrinology* 31(2): 96-100.

[0111] Gasser UE, Fischer A, Timmermans JP, Arnet I (2013). Pharmaceutical quality of seven generic Levodopa/Benserazide products compared with original Madopar(R) / Prolopa(R). *BMC Pharmacol Toxicol* 14: 24.

[0112] Gershon MD (2013). 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 20(1): 14-21.

[0113] Gijssman HJ, van Gerven JM, de Kam ML, Schoemaker RC, Pieters MS, Weemaes M, e outros (2002). Placebo-controlled comparison of three dose-regimens of 5-hydroxytryptophan challenge test in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 22(2): 183-189.

[0114] Guerdjikova AI, McElroy SL, Kotwal R, Welge JA, Nelson E, Lake K, e outros (2008). High-dose escitalopram in the treatment of binge-eating disorder with obesity: a placebo-controlled monotherapy trial. *Hum Psychopharmacol* 23(1): 1-11.

[0115] Hsu A, Yao HM, Gupta S, Modi NB (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*.

[0116] Jackson CW, Cates M, Lorenz R (2010). *Pharmacotherapy*

of eating disorders. *Nutr Clin Pract* 25(2): 143-159.

[0117] Jacobsen JP, Krystal AD, Krishnan KR, Caron MG (2016a). Adjunctive 5-Hydroxytryptophan Slow-Release for Treatment-Resistant Depression: Clinical and Preclinical Rationale. *Trends Pharmacol Sci*.

[0118] Jacobsen JP, Medvedev IO, Caron MG (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): 2444-2459.

[0119] Jacobsen JP, Rudder ML, Roberts W, Royer EL, Robinson TJ, Oh A, e outros (2016b). SSRI Augmentation by 5-Hydroxytryptophan Slow Release: Mouse Pharmacodynamic Proof of Concept. *Neuropsychopharmacology* 41(9): 2324-2334.

[0120] Jacobsen JP, Siesser WB, Sachs BD, Peterson S, Cools MJ, Setola V, e outros (2012b). Deficient serotonin neurotransmission and depression-like serotonin biomarker alterations in tryptophan hydroxylase 2 (Tph2) loss-of-function mice. *Molecular psychiatry* 17(7): 694-704.

[0121] Jacobsen JPRD, NC, US), Caron, Marc G. (Hillsborough, NC, US) (2016). Slow-release formulations of 5-hydroxytryptophan as an adjunct to pro-serotonergic therapies. Duke University (Durham, NC, US): United States.

[0122] Kahn RS, Westenberg HG, Verhoeven WM, Gispen-de Wied CC, Kamerbeek WD (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.

[0123] 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.

- [0124] Lopes CM, 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.
- [0125] Lowe SL, Yeo KP, Teng L, Soon DK, Pan A, Wise SD, e outros (2006). L-5-Hydroxytryptophan augments the neuroendocrine response to a SSRI. *Psychoneuroendocrinology* 31(4): 473-484.
- [0126] Manegold C, Hoffmann GF, Degen I, Ikonomidou H, Knust A, Laass MW, e outros (2009). Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, drug therapy and follow-up. *J Inher Metab Dis* 32(3): 371-380.
- [0127] Mead GE, Hsieh CF, Lee R, Kutlubaev M, Claxton A, Hankey GJ, e outros (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery: a systematic review and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 44(3): 844-850.
- [0128] Merck (2018). SINEMET® CR. Vol 2018.
- [0129] Mitra B, Chang J, Wu SJ, Wolfe CN, Ternik RL, Gunter TZ, e outros (2017). Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool. *Int J Pharm* 525(1): 149-159.
- [0130] Nicolodi M, Sicuteri F (1999). L-5-hydroxytryptophan can prevent nociceptive disorders in man. *Adv Exp Med Biol* 467: 177-182.
- [0131] Nokhodchi 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.
- [0132] Pahwa R, Lyons KE, Hauser RA, Fahn S, Jankovic J, Pourcher E, e outros (2014). Randomized trial of IPX066, carbidopa/levodopa extended release, in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 20(2): 142-148.
- [0133] Perry KW, Fuller RW (1993). Extracellular 5-hydroxytryptamine concentration in rat hypothalamus after administration of fluoxetine plus L-5-hydroxytryptophan. *J Pharm Pharmacol* 45(8): 759-761.

- [0134] Rauws AG, Vos JG, Garbis-Berkvens JM, Peters PW, de Vries T, van Logten MJ (1982). Comparative 90-day toxicity of two de-carboxylase inhibitors, benserazide and carbidopa, in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 66(2): 201-220.
- [0135] Rose S, Jenner P, Marsden CD (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.
- [0136] Sargent PA, Williamson DJ, Cowen PJ (1998). Brain 5-HT neurotransmission during paroxetine treatment. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 172: 49-52.
- [0137] Sharma V, McNeill JH (2009). To scale or not to scale: the principles of dose extrapolation. *Br J Pharmacol* 157(6): 907-921.
- [0138] 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.
- [0139] Sloan RL, Brown KW, Pentland B (1992). Fluoxetine as a treatment for emotional lability after brain injury. *Brain Inj* 6(4): 315-319.
- [0140] Soulairac A, Lambinet H (1977). [Effect of 5-hydroxytryptophan, a serotonin precursor, on sleep disorders]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1(5): 792-798.
- [0141] Steiner M, Steinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C, Reid R, e outros (1995). Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group. N Engl J Med* 332(23): 1529-1534.
- [0142] 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.
- [0143] Thombre AG, Appel LE, Chidlaw MB, Daugherty PD,

Dumont F, Evans LA, e outros (2004). Osmotic drug delivery using swellable-core technology. *J Control Release* 94(1): 75-89.

[0144] 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.

[0145] Turner EH, Loftis JM, Blackwell AD (2006a). Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacol Ther* 109(3): 325-338.

[0146] Turner EH, Loftis JM, Blackwell AD (2006b). Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacol Ther* 109(3): 325-338.

[0147] van Hiele LJ (1980). L-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.

[0148] van Praag HM (1982). Serotonin precursors in the treatment of depression. *Advances in biochemical psychopharmacology* 34: 259-286.

[0149] Van Woert MH, Rosenbaum D, Howieson J, Bowers MB, 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.

[0150] Veenstra-VanderWeele J, Muller CL, Iwamoto H, Sauer JE, Owens WA, Shah CR, e outros (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.

[0151] Verhagen Metman L, Stover N, Chen C, Cowles VE, Sweeney M (2015). Gastroretentive carbidopa/levodopa, DM-1992, for

the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 30(9): 1222-1228.

[0152] Viscogliosi G, Chiriac IM, Ettore 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.

[0153] Westenberg HG, Gerritsen TW, Meijer BA, van Praag HM (1982). Kinetics of l-5-hydroxytryptophan in healthy subjects. *Psychiatry Res* 7(3): 373-385.

[0154] Yeh KC, August TF, Bush DF, Lasseter KC, Musson DG, Schwartz S, e outros (1989). Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies. *Neurology* 39(11 Suppl 2): 25-38.

[0155] 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.

[0156] Quaisquer patentes ou publicações mencionados neste relatório são indicativos dos níveis daqueles versados na técnica aos quais a invenção pertence. Estas patentes e publicações são aqui incorporados por referência na mesma extensão que se cada publicação individual fosse especificamente e individualmente indicada como sendo incorporada por referência. Em caso de conflito, o presente relatório, incluindo definições, controlarão.

[0157] Aquele versado na técnica prontamente apreciará que a presente invenção é bem adaptada para realizar os objetivos e obter os fins e vantagens mencionados, bem como aqueles inerentes ali. A presente descrição foi descrita aqui com concretizações preferidas presente-mente representativa que são exemplares e não se destinam a ser limitações no escopo da invenção. Mudanças ali e outros usos ocorrerão

para aqueles versados na técnica que estão incluídas dentro do espírito da invenção como definido pelo escopo das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de melhoramento de biodisponibilidade de 5-HTP enteralmente administrado em um indivíduo humano que necessita do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende:

a coadministração enteral de baixa dose de carbidopa com o dito 5-HTP, a dita baixa dose de carbidopa provida em uma dosagem diária de desde cerca de 0,1 ou 0,2 a cerca de 0,5, 0,6 ou 0,8 mg/kg/dia (ou cerca de 5 ou 10 mg a cerca de 35, 50 ou 60 mg por dia)

para, desse modo, melhorar a biodisponibilidade do 5-HTP enteralmente administrado.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o 5-HTP e a baixa dose de carbidopa são administrados em uma razão de dosagem diária de desde 100:1 a 20:1 de 5-HTP:carbidopa.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que por coadministração enteral de uma baixa dose de carbidopa, o indivíduo tem níveis de plasma no sangue de carbidopa de menos do que 25, 20, 15, 10, 5, ou 2 ng/mL.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o 5-HTP e a baixa dose de carbidopa são administrados uma vez, duas vezes, ou três vezes por dia.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a formulação de 5-HTP e/ou baixa dose de carbidopa é administrada de um modo selecionado do grupo que consiste em uma formulação de liberação oral imediata, uma formulação de liberação oral lenta, um gel oral intrainestinal, um supositório retal, e suas combinações.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que 5-HTP e a baixa dose de carbidopa são providos em uma formulação de liberação lenta (SR) do 5-HTP e da

baixa dose de carbidopa, na mesma forma de dosagem ou em formas de dosagem separadas.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a formulação SR é uma formulação gastrorretentiva.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o 5-HTP e a baixa dose de carbidopa são coadministrados com uma refeição.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o dito indivíduo que está necessitando de tratamento para depressão, ansiedade social, desordem de pânico, desordem de ansiedade generalizada, OCD, desordens de controle de impulso, suicidalidade, desordem de personalidade borderline, fibromialgia, ataxia, humor, sintomas cognitivos, ou de comportamento e agitação relacionados a desordens neurológicas (por exemplo, desordem de Alzheimer, desordem de Parkinson), recuperação de acidente vascular cerebral, autismo, enxaqueca, desordens de sono, disforia pré-menstrual, desordem de estresse pós-traumático, depressão pós-parto, ou depressão depois do tratamento com interferon.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o dito indivíduo está necessitando de tratamento para desordens psiquiátricas e/ou desordens neurológicas, tais como anomalias de humor ou anomalias no controle de impulso ou agressão.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o dito indivíduo está necessitando de tratamento para depressão, ansiedade, suicidalidade, desordem obsessiva compulsiva, ou ADHD.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o dito indivíduo está necessitando

de tratamento para depressão, desordem depressiva maior ou depressão resistente ao tratamento.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que compreende monoterapia com o 5-HTP e carbidopa.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que compreende terapia auxiliar com o 5-HTP e carbidopa juntamente com um potencializador de serotonina.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o dito potencializador de serotonina é selecionado do grupo que consiste em inibidor de recaptção de serotoninas, inibidores de recaptção de serotonina norepinefrina, inibidores de tripla recaptção, inibidores de oxidase de monoamina, antidepressivos tricíclicos, agonistas de serotonina, anfetaminas, precursores de serotonina, pró-fármacos de serotonina, intermediários na biossíntese de serotonina, e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

16. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o dito potencializador de serotonina é um inibidor seletivo de recaptção de serotonina (SSRI).

17. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o dito potencializador de serotonina é selecionado do grupo que consiste em: citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, indalpina, paroxetina, sertralina, vilazodona, vortioxetina, zimelidina e suas combinações.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o 5-HTP e a baixa dose de carbidopa são administrados oralmente, na mesma forma de dosagem ou em formas de dosagem separadas.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que a dita baixa dose de carbidopa é

provida em uma dosagem diária de desde cerca de 0,1 ou 0,2 a cerca de 0,5 mg/kg/dia (ou cerca de 5 ou 10 mg a cerca de 35 mg por dia).

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que o dito 5-HTP é provido em uma dosagem diária de desde cerca de 0,1, 0,2, 0,5, ou 0,75 gramas por dia, a cerca de 1, 4, ou 6 gramas por dia.

21. Formulação farmacêutica ou um kit farmacêutico de partes adequado para administração entérica, caracterizada (o) pelo fato de que compreende 5-HTP e baixa dose de carbidopa, a dita formulação sendo adequada para uma administração diária uma, duas ou três vezes.

22. Formulação farmacêutica ou o kit farmacêutico de partes, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada (o) pelo fato de que a dita baixa dose de carbidopa é provida em uma dosagem diária de desde cerca de 0,1 ou 0,2 mg/kg/dia a cerca de 0,5, 0,6 ou 0,8 mg/kg/dia (ou cerca de 5 ou 10 mg por dia a cerca de 35, 50 ou 60 mg por dia).

23. Formulação farmacêutica ou o kit farmacêutico de partes, de acordo com a reivindicação 21 ou 22, caracterizada (o) pelo fato de que o 5-HTP e a baixa dose de carbidopa são providos na formulação a uma razão de dosagem de desde 100:1 até 20:1 de 5-HTP:carbidopa.

24. Formulação farmacêutica ou o kit farmacêutico de partes, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 23, caracterizada (o) pelo fato de que a formulação é uma forma de dosagem adequada para a administração oral ou retal.

25. Formulação farmacêutica ou o kit farmacêutico de partes, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 24, caracterizada (o) pelo fato de que a formulação de 5-HTP e/ou baixa dose de carbidopa é um comprimido, uma cápsula, ou outra formulação para a administração dosada diária; ou dois comprimidos, duas cápsulas, ou outra formulação para a administração dosada duas vezes por dia (somando

no total a dosagem diária).

26. Formulação farmacêutica ou o kit farmacêutico de partes, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 25, caracterizada (o) pelo fato de que a formulação farmacêutica ou o kit de partes compreende uma formulação de liberação lenta (SR) do 5-HTP e baixa dose de carbidopa.

27. Método, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que a formulação SR é uma formulação gastrorretentiva.

28. Método, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o 5-HTP e a baixa dose de carbidopa são coadministrados com uma refeição.

29. Uso de uma baixa dose de carbidopa em um método de melhoramento da biodisponibilidade de 5-HTP em um indivíduo humano, caracterizado pelo fato de que compreende a, consiste na, ou consiste essencialmente da coadministração enteral ao indivíduo de uma baixa dose de carbidopa com o 5-HTP, a dita baixa dose de carbidopa sendo provida em uma dosagem diária de desde cerca de 0,1 ou 0,2 a cerca de 0,5, 0,6 ou 0,8 mg/kg/dia (ou cerca de 5 ou 10 mg a cerca de 35, 50 ou 60 mg por dia), desse modo melhorando a biodisponibilidade de 5-HTP no indivíduo.

30. Uso de uma baixa dose de carbidopa em um método de preparação de um medicamento para o melhoramento da biodisponibilidade de 5-HTP em um indivíduo humano, caracterizado pelo fato de que a dita baixa dose de carbidopa é provida para administração enteral em uma dosagem diária de cerca de 0,1 ou 0,2 a cerca de 0,5, 0,6 ou 0,8mg/kg/dia (ou cerca de 5 ou 10mg a cerca de 35, 50 ou 60 por dia).

1/3

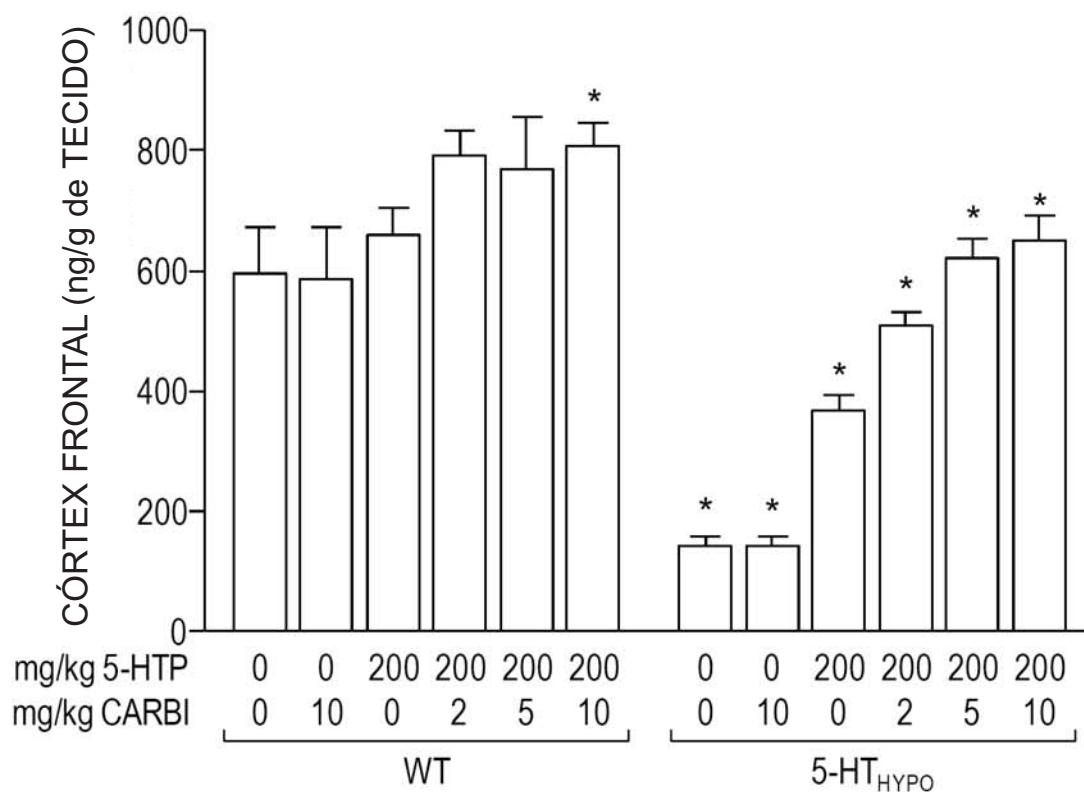


FIG. 1

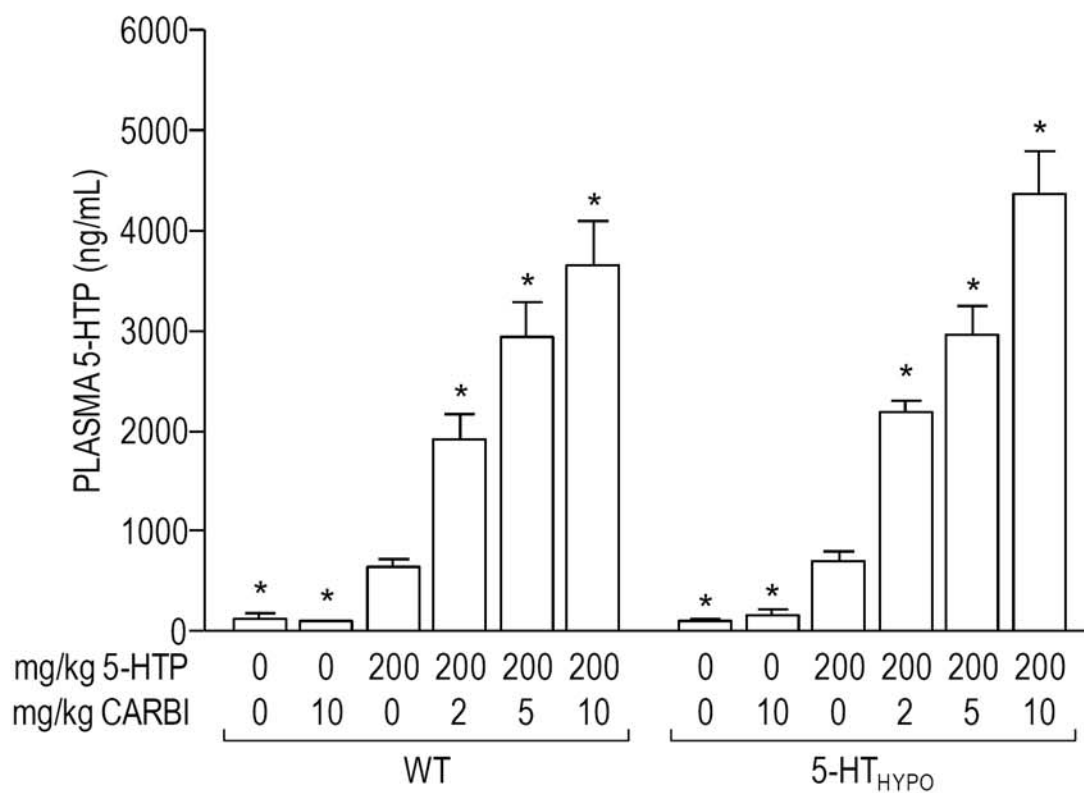


FIG. 2

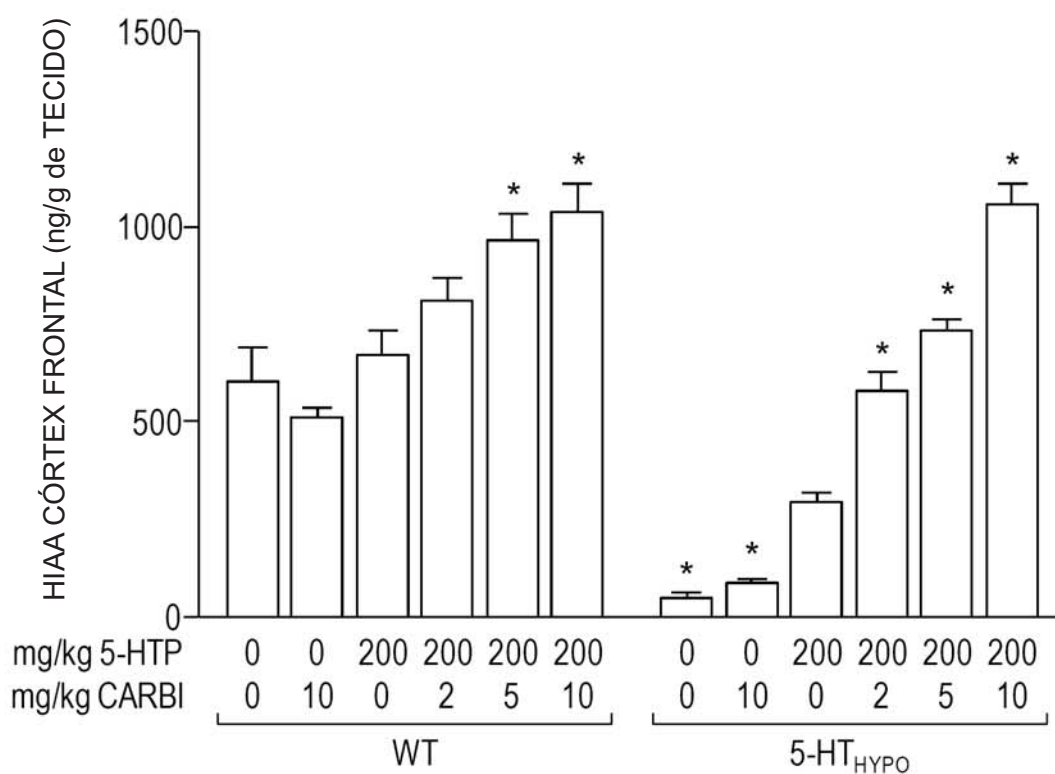


FIG. 3

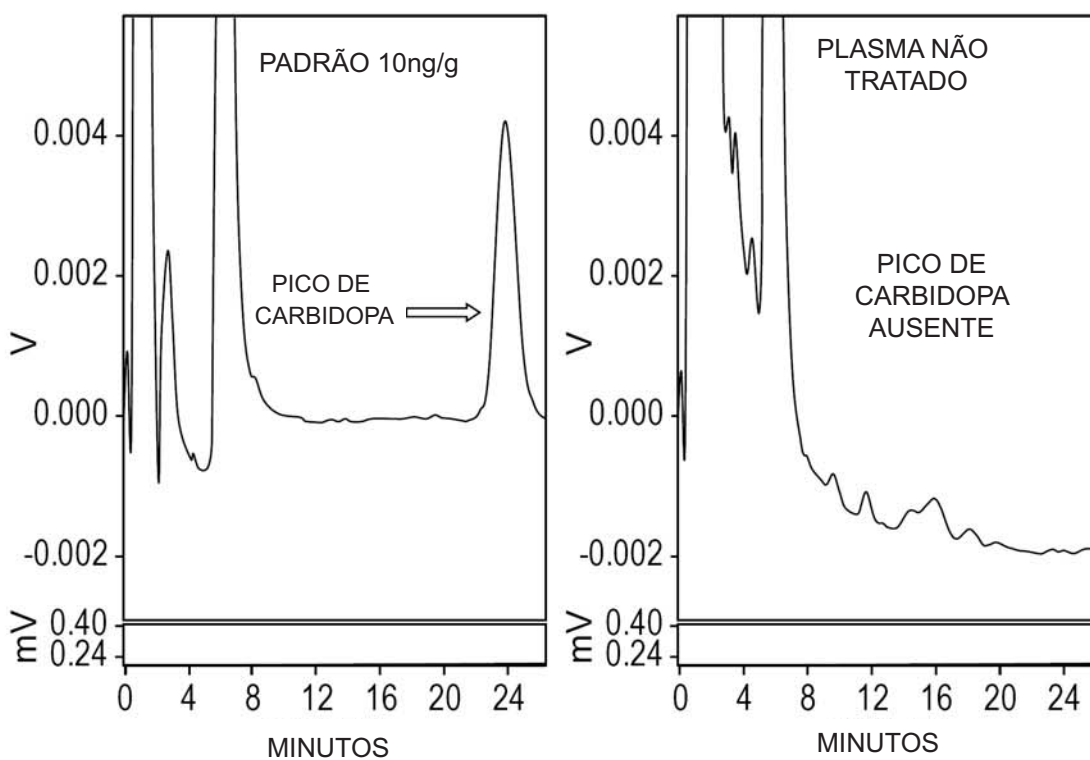


FIG. 4A

FIG. 4B

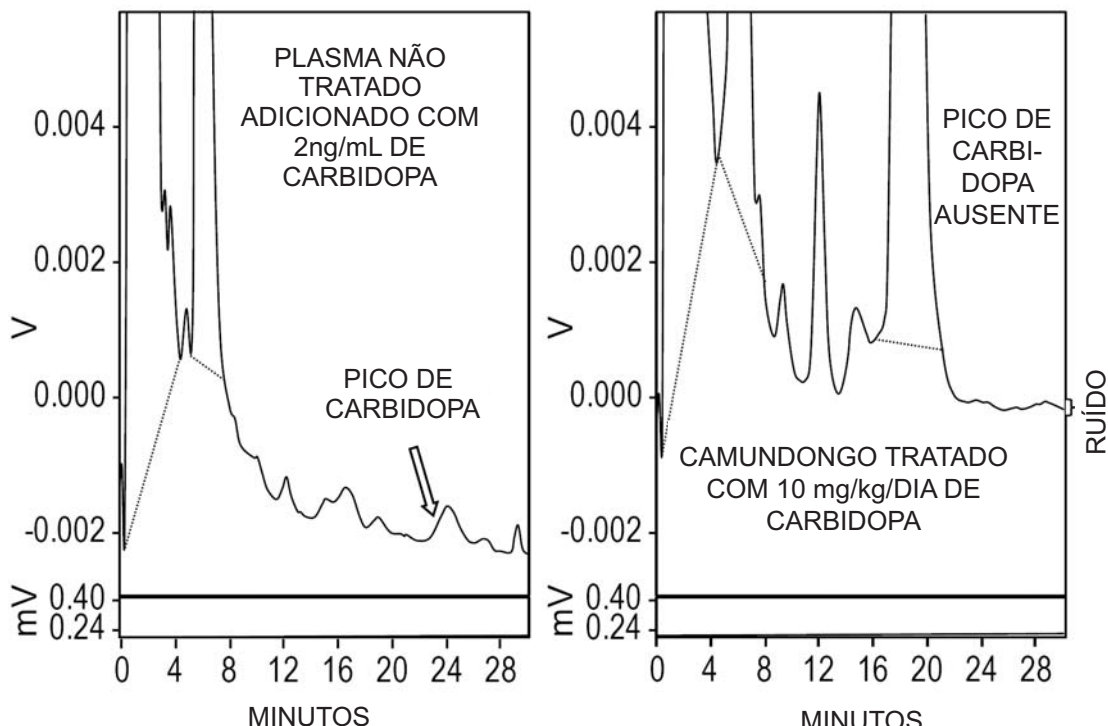


FIG. 4C

FIG. 4D

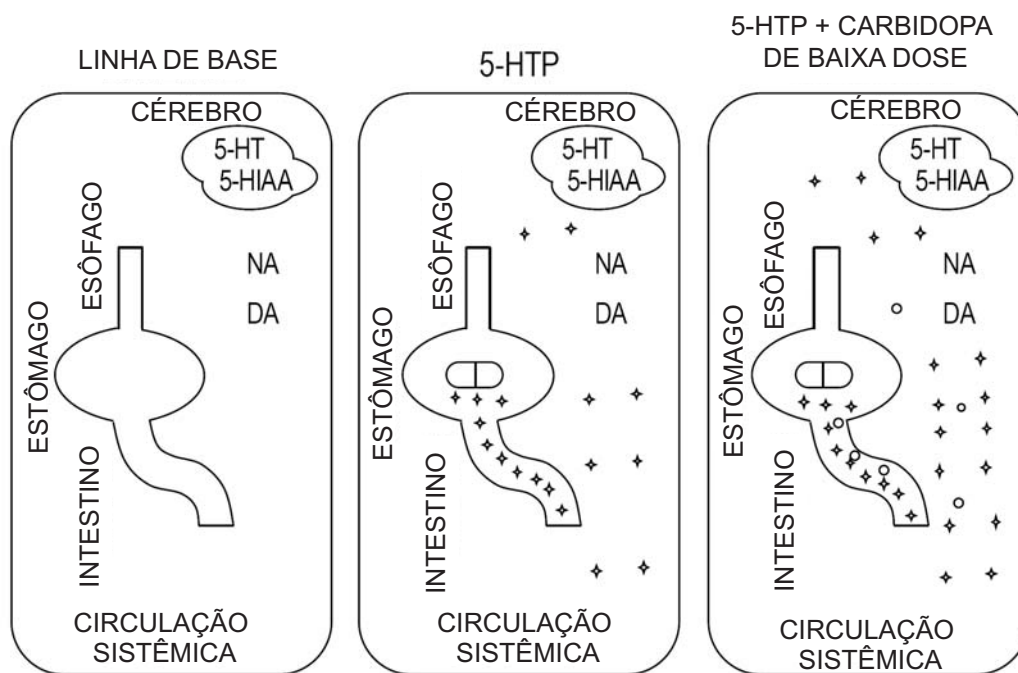


FIG. 5A

FIG. 5B

FIG. 5C

RESUMO

Patente de Invenção: **“COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE MELHORAMENTO DE BIODISPONIBILIDADE DE 5-HIDROXITRIPTOFANO”**.

A presente invenção refere-se a métodos de melhoramento de biodisponibilidade de 5-hidroxitriptofano (5-HTP) enteralmente administrado em um indivíduo que disso necessita, o método compreendendo a coadministração enteral de baixa dose de carbidopa com o dito 5-HTP, bem como formulações farmacêuticas úteis para o mesmo. Em algumas concretizações, o 5-HTP e/ou a baixa dose de carbidopa são providos como formulação ou formulações de liberação lenta.