

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390348** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.07.31

(51) Int. Cl. *C07D 475/04* (2006.01)
A61K 31/519 (2023.01)
A61P 25/00 (2023.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.05.30

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СОЛИ СЕПИАПТЕРИНА**

(31) 62/678,025; 62/726,612; 62/822,336;
2019/37661

(72) Изобретатель:

(32) 2018.05.30; 2018.09.04; 2019.03.22;
2019.05.28

Леви Дэниел Э., Смит Нил, Рейс
Джонатан (US), Йосино Хироси,
Комода Таити, Сиро Юити, Мурата
Сунити, Мацумото Такаёси, Кисимото
Каито (JP)

(33) US; US; US; GC

(62) 202092971; 2019.05.30

(71) Заявитель:

(74) Представитель:

**ПИТИСИ ТЕРАПЬЮТИКС ЭМПИ,
ИНК. (US)**

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим солям и/или сокристаллам сепиаптерина, которые обладают улучшенными свойствами. В частности, настоящее изобретение относится к солям сепиаптерина с повышенной стабильностью. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически эффективное количество одной или более солей и/или сокристаллов сепиаптерина, а также способам лечения расстройств, связанных с тетрагидробиоптеринем, включающим введение соли сепиаптерина и/или сокристалла настоящего изобретения нуждающемуся в этом субъекту.

A1

202390348

202390348

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СОЛИ СЕПИАПТЕРИНА

Уровень техники настоящего изобретения

Первичный дефицит тетрагидробиоптерина (PBD) вызывается дефицитом GTP циклогидролазы I (GTP-CH), 6-пирувоил-тетрагидроптеринсинтазы (PTPS) или сепиаптеринредуктазы (SR), которые нарушают биосинтез тетрагидробиоптерина (BH₄), или дефектами рециклинга BH₄ (дефицит птерин-4а-карбиноламиндегидратазы (PCD) или дигидроптеридинредуктазы (DHPR)). PBD составляет от 1 до 3% всех случаев гиперфенилаланинемии (HPA), причем практически все остальные случаи связаны с дефицитом фенилаланингидроксилазы.

BH₄ является важным кофактором фенилаланингидроксилазы, тирозингидроксилазы, триптофангидроксилазы, оксигеназы эфиров глицерина и жирных кислот и синтазы оксида азота (HET).

При PBD, нарушение гидроксирования фенилаланина (Phe) до тирозина (Tyr) приводит к HPA. Снижение синтеза Tyr и нарушение активности Tyr и триптофангидроксилаз приводит к снижению образования нейротрансмиттеров и, как следствие, к нейромоторному дефициту.

Фенотипически, дефицит BH₄ проявляется в виде HPA и дефицита предшественников нейромедиаторов, L-допа и 5-гидрокситриптофана, и, таким образом, может быть обнаружен с помощью программ скрининга, которые измеряют Phe для выявления дефицита фенилаланингидроксилазы (исключение составляют пациенты с дефицитом SR и нормальными концентрациями Phe).

Современное лечение дефицита BH₄ состоит из снижения концентраций Phe в крови пероральным введением BH₄ (при дефиците GTP-CH и PTPS) и/или за счет диеты с низким содержанием Phe (в основном при дефиците DHPR) и введения предшественников нейротрансмиттеров, L-допа и 5-гидрокситриптофана (5HTP).

Сообщения о долгосрочном наблюдении за пациентами с дефицитом BH₄ немногочисленны. Терапевтические стратегии различаются в зависимости от лечащего врача и клиники, далеки от клинических доказательств и включают фармакологические агенты, ни один из которых не получил одобрения на рынке по данному показанию. Следовательно, существует потребность в новых способах лечения дефицита BH₄.

Сущность настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим солям сепиаптерина, которые проявляют улучшенные физические свойства. В частности, настоящее изобретение относится к солям сепиаптерина с улучшенной стабильностью, таким как никотинат, фосфат, тартрат, фумарат или гидрохлорид. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически эффективное количество одной или более солей сепиаптерина, а также способам лечения расстройств, связанных с тетрагидробиоптеринем, включающим введение соли сепиаптерина настоящего изобретения нуждающемуся субъекту.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к соли и/или сокристаллу сепиаптерина. В некоторых вариантах осуществления, соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой метансульфонатную соль и/или сокристалл, никотинатную соль и/или сокристалл, п-толуолсульфонатную соль и/или сокристалл, бензолсульфонатную соль и/или сокристалл, фосфатную соль и/или сокристалл (например, 1:1 фосфатную соль и/или сокристалл, т.е., одна молекула сепиаптерина к одной молекуле фосфата), малонатную соль и/или сокристалл (например, 1:1 малонатная соль и/или сокристалл, т.е., одна молекула сепиаптерина к одной молекуле малоната), тартратную соль и/или сокристалл (например, 1:1 тартратную соль и/или сокристалл, т.е., одна молекула сепиаптерина к одной молекуле тартрата), гентизатную соль и/или сокристалл (например, 2:1 гентизатную соль и/или сокристалл, т.е., две молекулы сепиаптерина к одной молекуле гентизата), фумаратную соль и/или сокристалл (например, 2:1 фумаратную соль и/или сокристалл, т.е., две молекулы сепиаптерина к одной молекуле фумарат), гликолятную соль и/или сокристалл (например, 3:1 гликолятную соль и/или сокристалл, т.е., три молекулы сепиаптерина к одной молекуле гликолята), ацетатную соль и/или сокристалл, или сульфатную соль и/или сокристалл (например, 2:1 сульфатную соль и/или сокристалл, т.е., две молекулы сепиаптерина к одной молекуле сульфата). В некоторых вариантах осуществления, соль представляет собой сокристалл с кислотой. В некоторых вариантах осуществления, соль и/или сокристалл сепиаптерина имеют улучшенные свойства, например, улучшенную стабильность, чистоту, содержание в плазме крови и/или биодоступность.

В некоторых вариантах осуществления, соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой метансульфонатную соль и/или сокристалл.

В некоторых вариантах осуществления, соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой никотинатную соль и/или сокристалл.

В некоторых вариантах осуществления, соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой п-толуолсульфонатную соль и/или сокристалл.

В некоторых вариантах осуществления, соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой бензолсульфонатную соль и/или сокристалл.

В некоторых вариантах осуществления, соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой фосфатную соль и/или сокристалл, где фосфатный противоион представляет собой H_2PO_4^- . В некоторых вариантах осуществления, соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой фосфатную соль и/или сокристалл, где фосфатный противоион представляет собой HPO_4^{2-} . В некоторых вариантах осуществления, соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой фосфатную соль и/или сокристалл, где фосфатный противоион представляет собой PO_4^{3-} . В некоторых вариантах осуществления, соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой 1:1 фосфатную соль и/или сокристалл, т.е., одна молекула сепиаптерина к одной молекуле фосфата. В некоторых вариантах осуществления, соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой 2:1 фосфатную соль и/или сокристалл, т.е., две молекулы сепиаптерина к одной молекуле фосфата.

сокристалл является кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл содержит меньше чем 40% по весу (например, меньше чем 30%, меньше чем 20%, меньше чем 10%, меньше чем 5%, меньше чем 1% или 30-40%, 25-35%, 20-30%, 15-25%, 10-20%, 5-15% или 1-10%) аморфного соединения. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл по существу не содержит аморфного соединения. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл по существу не содержит любой другой солевой или кристаллической формы сепиаптерина.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл является стабильной. Например, в некоторых вариантах осуществления, при воздействии 25°C и 60% относительной влажности и/или 40°C и 75% относительной влажности в течение двух недель фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл имеет, по меньшей мере, на 90% чистоту (например, по меньшей мере, 95% чистоты, по меньшей мере, 96% чистоты, по меньшей мере, 97% чистоты, по меньшей мере, 98% чистоту, по меньшей мере, 99% чистоту) и/или не претерпевает изменения формы (например, соль и/или сокристалл остается по существу свободным от свободного основания и/или нет изменения полиморфной формы соли и/или сокристалла и/или свободного основания)

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл приводит в результате к повышенному (например, повышенному, по меньшей мере, 5%, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 15%, по меньшей мере, 25%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 75%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 99%, по меньшей мере, 100%) содержанию в плазме у субъекта (например, повышенное содержание в плазме, измеренное по уровням ВН4 и/или сепиаптерина в плазме, спинномозговой жидкости и/или мозгу субъекта) по сравнению с другими солями и/или сокристаллами сепиаптерина и/или сепиаптерином в виде свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл приводит в результате к повышенной (например, повышенной, по меньшей мере, 5%, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 15%, по меньшей мере, 25%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 75%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 99%, по меньшей мере, 100%) биодоступности у субъекта по сравнению с другими солями и/или сокристаллами сепиаптерина и/или сепиаптерином в виде свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл имеет повышенную кристалличность по сравнению с другими солями и/или сокристаллами сепиаптерина и/или сепиаптерином в виде свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой гидрохлоридную соль и/или сокристалл. В некоторых вариантах осуществления, гидрохлоридная соль и/или сокристалл имеет начало эндотермического перехода при приблизительно 218°C (например, 216°C-220°C, такой как 217°C-219°C) на графике дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В

некоторых вариантах осуществления, гидрохлоридная соль и/или сокристалл имеет потерю массы при 31°C-150°C меньше чем 5% (например, меньше чем 4%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, или меньше чем 1%), как измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых вариантах осуществления, гидрохлоридная соль и/или сокристалл имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $7,8\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, гидрохлоридная соль и/или сокристалл дополнительно имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $7,8\pm 0,5$, $12,9\pm 0,5$ и/или $26,2\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, гидрохлоридная соль и/или сокристалл имеет один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более) пиков, перечисленных в таблице 1, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, гидрохлоридная соль и/или сокристалл имеет все пики, перечисленные в таблице 1, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Таблицы 1. Список РПД пиков для гидрохлоридной соли и/или сокристалла сепиаптерина

2θ (°)	Интенсивность
7,8	100,00
8,9	6,89
12,9	58,56
15,6	8,52
17,9	25,23
19,2	5,48
21,1	10,97
23,6	25,15
25,2	22,66
26,2	45,91
27,6	32,94
30,3	10,50
31,7	7,83
34,2	8,87
36,7	3,67

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой метансульфонатную соль и/или сокристалл.

В некоторых вариантах осуществления, метансульфонатная соль и/или сокристалл имеет начало эндотермического перехода при приблизительно 182°C (например, 180°C-184°C, такую как 181°C-183°C) на графике дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах осуществления, метансульфонатная соль и/или сокристалл имеет потерю массы при 31°C-150°C меньше чем 5% (например, меньше чем 4%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, или меньше чем 1%), как измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых вариантах осуществления, метансульфонатная соль и/или сокристалл имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $23,5\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, метансульфонатная соль и/или сокристалл дополнительно имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $7,9\pm 0,5$, $23,5\pm 0,5$ и/или $29,0\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, метансульфонатная соль и/или сокристалл имеет один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более) пиков, перечисленных в таблице 2, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, метансульфонатная соль и/или сокристалл имеет все пики, перечисленные в таблице 2, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Таблица 2. Список РПД пиков для метансульфонатной соли и/или сокристаллической формы 1 сепиаптерина

2θ (°)	Интенсивность
7,9	21,77
11,7	8,20
13,7	8,52
15,7	4,79
16,6	5,34
18,0	5,66
19,8	2,10
20,3	5,36
20,9	2,43
22,3	4,25
22,7	2,15
23,5	100,00
24,7	3,69

25,6	2,70
26,8	1,79
27,2	1,68
28,3	2,75
29,0	57,60
29,8	5,18
30,5	1,37
32,2	4,66
33,0	1,64
36,5	1,29

В некоторых вариантах осуществления, метансульфонатная соль и/или сокристалл имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ ($^{\circ}$) $7,9 \pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, метансульфонатная соль и/или сокристалл дополнительно имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ ($^{\circ}$) $7,9 \pm 0,5$, $23,4 \pm 0,5$ и/или $28,9 \pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, метансульфонатная соль и/или сокристалл имеет один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более) пиков, перечисленных в таблице 3, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, метансульфонатная соль и/или сокристалл имеет все пики, перечисленные в таблице 3, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Таблица 3. Список РПД пиков для метансульфонатной соли и/или сокристаллической формы 2 сепиаптерина

2θ ($^{\circ}$)	Интенсивность
7,9	100,00
11,0	21,32
12,1	22,02
13,5	79,87
15,7	11,87
17,8	9,81
19,7	10,93
21,3	26,79
23,4	96,13

24,1	24,88
24,3	22,10
25,5	9,45
26,0	11,27
27,6	7,63
28,9	95,64
31,2	4,39
36,1	6,65

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой никотинатную соль и/или сокристалл. В некоторых вариантах осуществления, никотинатная соль и/или сокристалл имеет начало эндотермического перехода при приблизительно 220°C (например, 218°C-222°C, такой как 219°C-221°C) на графике дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах осуществления, никотинатная соль и/или сокристалл имеет потерю массы при 31°C-150°C меньше чем 5% (например, меньше чем 4%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, или меньше чем 1%), как измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых вариантах осуществления, никотинатная соль и/или сокристалл имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $24,5\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, никотинатная соль и/или сокристалл дополнительно имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $9,9\pm 0,5$, $23,2\pm 0,5$ и/или $24,5\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, никотинатная соль и/или сокристалл имеет один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более) пиков, перечисленных в таблице 4, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, никотинатная соль и/или сокристалл имеет все пики, перечисленные в таблице 4, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Таблица 4. Список РПД пиков для никотинатной соли и/или сокристалла сепиаптерина

2θ (°)	Интенсивность
9,5	10,29
9,9	53,95
11,5	9,31
12,0	11,76
14,7	14,20

15,9	17,61
17,5	7,53
19,0	5,37
20,8	5,88
21,3	6,12
21,7	7,20
23,2	34,05
24,5	100,00
25,2	12,90
28,0	8,51
31,1	5,39
32,3	4,52
33,4	8,02
35,1	5,05

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой толуолсульфонатную соль. В некоторых вариантах осуществления, толуолсульфонатная соль и/или сокристалл имеет начало эндотермического перехода при приблизительно 190°C (например, 188°C-192°C, таком как 189°C-191°C) и/или 263°C (например, 261°C-265°C, таком как 262°C-264°C) на графике дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах осуществления, толуолсульфонатная соль и/или сокристалл имеет потерю массы при 31°C-150°C меньше чем 5% (например, меньше чем 4%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, или меньше чем 1%), как измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых вариантах осуществления, толуолсульфонатная соль и/или сокристалл имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $6,5 \pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, толуолсульфонатная соль и/или сокристалл дополнительно имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $6,5 \pm 0,5$, $15,1 \pm 0,5$ и/или $23,4 \pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, толуолсульфонатная соль и/или сокристалл имеет один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более) пиков, перечисленных в таблице 5, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, толуолсульфонатная соль и/или сокристалл имеет все пики, перечисленные в таблице 5, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Таблица 5. Список РПД пиков для толуолсульфонатной соли и/или сокристалла сепиаптерина

2θ (°)	Интенсивность
6,5	100,00
12,9	1,79
14,3	1,39
15,1	15,36
16,2	5,33
18,4	8,96
19,6	3,06
20,2	4,86
21,8	2,23
22,5	2,95
23,1	7,99
23,4	9,14
24,5	1,81
26,0	2,48
27,0	4,49
27,3	3,93
28,1	5,31
28,4	5,59
28,8	2,05
30,6	2,24
31,0	1,98
32,6	1,82

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой бензолсульфонатную соль и/или сокристалл. В некоторых вариантах осуществления, бензолсульфонатная соль и/или сокристалл имеет начало эндотермического перехода при приблизительно 193°C (например, 191°C-195°C, такой как 192°C-194°C) и/или 206°C (например, 204°C-208°C, такой как 205°C-207°C) на графике дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах осуществления, бензолсульфонатная соль и/или сокристалл имеет потерю массы при 31°C-150°C меньше чем 5% (например, меньше чем 4%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, или меньше чем 1%), как измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых вариантах осуществления, бензолсульфонатная соль и/или сокристалл имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ ($^{\circ}$) $6,5 \pm 0,5$, как измерено способом

порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, бензолсульфонатная соль и/или сокристалл дополнительно имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ ($^{\circ}$) $6,5 \pm 0,5$, $14,8 \pm 0,5$ и/или $19,6 \pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, бензолсульфонатная соль и/или сокристалл имеет один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более) пиков, перечисленных в таблице 6, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, бензолсульфонатная соль и/или сокристалл имеет все пики, перечисленные в таблице 6, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Таблица 6. Список РПД пиков для бензолсульфонатной соли и/или сокристалла сепиаптерина

2θ ($^{\circ}$)	Интенсивность
4,9	5,90
6,5	100,00
14,8	16,73
17,8	4,23
19,6	7,98
21,5	2,49
23,7	3,46
24,5	3,84
26,1	3,29

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой сульфатную соль. В некоторых вариантах осуществления, сульфатная соль и/или сокристалл имеет начало эндотермического перехода при приблизительно 196°C (например, 194°C - 198°C , такой как 195°C - 197°C) на графике дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах осуществления, сульфатная соль и/или сокристалл имеет потерю массы при 31°C - 150°C меньше чем 5% (например, меньше чем 4%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, или меньше чем 1%), как измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых вариантах осуществления, сульфатная соль и/или сокристалл имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ ($^{\circ}$) $5,1 \pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, сульфатная соль и/или сокристалл дополнительно имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ ($^{\circ}$) $5,1 \pm 0,5$, $7,8 \pm 0,5$ и/или $23,0 \pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, сульфатная соль

и/или сокристалл имеет один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более) пиков, перечисленных в таблице 7, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, сульфатная соль и/или сокристалл имеет все пики, перечисленные в таблице 7, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Таблица 7. Список РПД пиков для сульфатной соли и/или сокристалла сепиаптерина

2θ (°)	Интенсивность
5,1	100,00
6,8	3,33
7,8	43,48
10,2	15,92
15,7	18,13
17,2	8,33
18,7	6,49
19,8	5,19
21,3	5,52
23,0	19,05
23,5	8,29
24,2	5,59
24,8	17,44
25,7	4,97
26,7	10,38
28,7	11,49
30,4	2,88
31,0	3,67

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой фосфатную соль. В некоторых вариантах осуществления, фосфатная соль и/или сокристалл имеет начало эндотермического перехода при приблизительно 144°C (например, 142°C-146°C, такой как 143°C-145°C) и/или 207°C (например, 205°C-209°C, такой как 206°C-208°C) на графике дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах осуществления, фосфатная соль и/или сокристалл имеет потерю массы при 31°C-150°C меньше чем 12% (например, меньше чем 10%, меньше чем 5%, меньше чем 2%, или меньше чем 1%), как измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых вариантах осуществления, фосфатная соль и/или сокристалл имеет, по

меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ ($^{\circ}$) $25,6\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, фосфатная соль и/или сокристалл дополнительно имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ ($^{\circ}$) $16,6\pm 0,5$, $22,2\pm 0,5$ и/или $25,6\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, фосфатная соль и/или сокристалл имеет один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более) пиков, перечисленных в таблице 8, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, фосфатная соль и/или сокристалл имеет все пики, перечисленные в таблице 8, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Таблица 8. Список РПД пиков для фосфатной соли и/или сокристалла сепиаптерина

2θ ($^{\circ}$)	Интенсивность
5,5	4,41
8,1	1,21
8,9	2,21
10,3	1,79
10,8	5,80
15,3	1,84
16,6	8,35
17,7	1,95
20,3	1,40
21,2	1,61
22,2	9,77
23,1	1,74
25,6	100,00
30,8	6,31
31,1	4,85
33,5	0,73
36,0	1,70

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой малонатную соль и/или сокристалл. В некоторых вариантах осуществления, малонатная соль и/или сокристалл имеет начало эндотермического перехода при приблизительно 175°C (например, 173°C - 177°C , такой как 174°C - 176°C) на графике дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах осуществления, малонатная соль и/или сокристалл имеет потерю

массы при 31°C-150°C меньше чем 5% (например, меньше чем 4%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, или меньше чем 1%), как измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых вариантах осуществления, малонатная соль и/или сокристалл имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $6,9\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, малонатная соль и/или сокристалл дополнительно имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $6,9\pm 0,5$, $23,8\pm 0,5$ и/или $25,5\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, малонатная соль и/или сокристалл имеет один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более) пиков, перечисленных в таблице 9, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, малонатная соль и/или сокристалл имеет все пики, перечисленные в таблице 9, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Таблица 9. Список РПД пиков для малонатной соли и/или сокристалла сепиаптерина

2θ (°)	Интенсивность
6,9	100,00
8,4	13,11
10,6	7,62
16,4	5,63
17,8	9,73
19,3	8,96
20,1	9,99
22,2	10,50
22,7	20,52
23,8	34,02
24,5	5,82
25,5	24,50
26,6	4,00
27,3	6,96
29,8	5,38
33,1	12,08

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой тартратную соль (например, L-тартратную соль). В некоторых вариантах осуществления, тартратная соль и/или сокристалл имеет начало эндотермического перехода при приблизительно 156°C (например, 154°C-158°C,

такой как 155°C-157°C) и/или 175°C (например, 173°C-177°C, такой как 174°C-176°C) на графике дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах осуществления, тартратная соль и/или сокристалл имеет потерю массы при 31°C-150°C меньше чем 5% (например, меньше чем 4%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, или меньше чем 1%), как измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых вариантах осуществления, тартратная соль и/или сокристалл имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $7,4\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, тартратная соль и/или сокристалл дополнительно имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $7,4\pm 0,5$, $21,8\pm 0,5$ и/или $23,9\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, тартратная соль и/или сокристалл имеет один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более) пиков, перечисленных в таблице 10, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, тартратная соль и/или сокристалл имеет все пики, перечисленные в таблице 10, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Таблица 10. Список РПД пиков для L-тартратной соли и/или сокристалла сепиаптерина

2θ (°)	Интенсивность
7,4	100,00
10,1	47,99
14,2	82,76
14,7	27,06
19,1	21,16
20,2	29,91
21,8	85,30
22,1	53,68
23,9	85,30
24,9	19,26
25,5	28,45
26,8	18,58
29,7	21,59
31,6	10,10
32,9	22,18

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или

сокристалл сепиаптерина представляет собой фумаратную соль и/или сокристалл. В некоторых вариантах осуществления, фумаратная соль и/или сокристалл имеет начало эндотермического перехода при приблизительно 77°C (например, 75°C - 79°C , такой как 76°C - 78°C), 133°C (например, 131°C - 135°C , такой как 132°C - 134°C), и/или 190°C (например, 188°C - 192°C , такой как 189°C - 191°C) на графике дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах осуществления, фумаратная соль и/или сокристалл имеет потерю массы при 31°C - 150°C меньше чем 5% (например, меньше чем 4%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, или меньше чем 1%), как измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых вариантах осуществления, фумаратная соль и/или сокристалл имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ ($^{\circ}$) $24,0\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, фумаратная соль и/или сокристалл дополнительно имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ ($^{\circ}$) $11,4\pm 0,5$, $11,9\pm 0,5$ и/или $24,0\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, фумаратная соль и/или сокристалл имеет один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более) пиков, перечисленных в таблице 11, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, фумаратная соль и/или сокристалл имеет все пики, перечисленные в таблице 11, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Таблица 11. Список РПД пиков для фумаратной соли и/или сокристалла сепиаптерина

2θ ($^{\circ}$)	Интенсивность
6,1	6,43
7,7	5,40
11,4	53,62
11,9	33,37
14,2	8,03
16,5	6,70
18,3	13,86
19,0	6,68
20,7	10,02
21,3	7,02
22,8	24,68
24,0	100,00

2θ (°)	Интенсивность
28,3	33,26
32,7	6,35
36,0	3,28
38,5	6,02

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой гентизатную соль и/или сокристалл. В некоторых вариантах осуществления, гентизатная соль и/или сокристалл имеет начало эндотермического перехода при приблизительно 83°C (например, 81°C-85°C, такой как 82°C-84°C), 134°C (например, 132°C-136°C, такой как 133°C-135°C), и/или 149°C (например, 147°C-151°C, такой как 148°C-150°C) на графике дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах осуществления, гентизатная соль и/или сокристалл имеет потерю массы при 31°C-150°C меньше чем 7% (например, меньше чем 5%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, или меньше чем 1%), как измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых вариантах осуществления, гентизатная соль и/или сокристалл имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) 7,1±0,5, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, гентизатная соль и/или сокристалл дополнительно имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) 7,1±0,5, 8,7±0,5 и/или 26,7±0,5, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, гентизатная соль и/или сокристалл имеет один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более) пиков, перечисленных в таблице 12, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, гентизатная соль и/или сокристалл имеет все пики, перечисленные в таблице 12, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Таблица 12. Список РПД пиков для гентизатной соли и/или сокристалла сепиаптерина

2θ (°)	Интенсивность
5,7	17,29
7,1	100,00
8,7	42,69
10,4	3,94
11,3	11,69
12,1	4,13
14,3	21,10

2θ (°)	Интенсивность
16,0	6,46
16,4	5,94
17,0	5,85
17,6	7,93
19,1	8,27
20,20	3,47
20,7	2,90
21,5	3,37
23,6	2,69
24,4	4,50
26,7	52,20
27,1	35,49
28,2	8,74
28,9	4,31
29,9	2,62
31,4	2,99
34,4	1,28
35,8	3,54
37,6	0,57

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина представляет собой гликолятную соль и/или сокристалл. В некоторых вариантах осуществления, гликолятная соль и/или сокристалл имеет начало эндотермического перехода при приблизительно 79°C (например, 77°C-81°C, такой как 78°C-80°C), 90°C (например, 88°C-92°C, такой как 89°C-91°C), 132°C (например, 130°C-134°C, такой как 131°C-133°C) и/или 152°C (например, 150°C-154°C, такой как 151°C-153°C) на графике дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах осуществления, гликолятная соль и/или сокристалл имеет потерю массы при 31°C-150°C меньше чем 21% (например, меньше чем 15%, меньше чем 10%, меньше чем 5%, или меньше чем 1%), как измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых вариантах осуществления, гликолятная соль и/или сокристалл имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $7,6 \pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, гликолятная соль и/или сокристалл дополнительно имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $7,6 \pm 0,5$, $10,7 \pm 0,5$ и/или $24,0 \pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, гликолятная соль

и/или сокристалл имеет один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более) пиков, перечисленных в таблице 13, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, гликолятная соль и/или сокристалл имеет все пики, перечисленные в таблице 13, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Таблица 13. Список РПД пиков для гликолятной соли и/или сокристалла сепиаптерина

2θ (°)	Интенсивность
4,8	6,23
7,6	100,00
10,3	68,06
10,7	70,69
15,3	36,51
18,2	24,25
18,7	27,26
19,9	2,66
21,2	17,11
24,0	96,62
24,4	18,44
28,8	47,57
30,3	7,43
32,5	4,42
33,3	7,49
34,3	5,21
36,3	7,37

В некоторых вариантах осуществления, ацетатная соль и/или сокристалл имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $6,2\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, ацетатная соль и/или сокристалл дополнительно имеет, по меньшей мере, один пик при угле дифракции 2θ (°) $6,2\pm 0,5$, $12,0\pm 0,5$ и/или $18,1\pm 0,5$, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, ацетатная соль и/или сокристалл имеет один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более) пиков, перечисленных в таблице 14, как измерено

способом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления, ацетатная соль и/или сокристалл имеет все пики, перечисленные в таблице 14, как измерено способом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Таблица 14. Список РПД пиков для ацетатной соли и/или сокристалла сепиаптерина

2θ (°)	Интенсивность
6,2	100,00
10,2	23,29
12,0	71,59
18,1	31,27
21,1	20,29
24,2	14,92
25,2	23,03
27,3	13,30
29,1	12,95

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к композиции (например, твердой композиции), содержащей любую из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, композиция является стабильной при комнатной температуре в течение, по меньшей мере, 6 месяцев. Например, уровень сепиаптерина или его соли и/или сокристалла в композиции снижается меньше чем на 5% (например, меньше чем 4%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, меньше чем 1%) при хранении композиции при комнатной температуре в течение 6 месяцев и/или уровень лактоилптерина в композиции увеличивается меньше чем на 5% (например, меньше чем 4%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, или меньше чем 1%) при хранении композиции при комнатной температуре в течение 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл содержит меньше чем 10% по весу (например, меньше чем 5%, или меньше чем 1%) аморфного соединения. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл по существу не содержит аморфного соединения.

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, композиция содержит антиоксидант (например, аскорбиновую кислоту), где отношение фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла сепиаптерина к антиоксиданту является большим чем 4:1 (например, большим чем 5:1, большим чем 6:1, большим чем 7:1, большим чем 8:1, большим чем 9:1, большим чем 10:1, большим чем 15:1, или большим чем 20:1) по весу (например, вес соли и/или сокристалла к антиоксиданту).

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, композиция содержит антиоксидант, где фармацевтическая композиция содержит больше фармацевтически приемлемой соли сепиаптерина, чем антиоксиданта по весу. Например, в

некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина и антиоксидант (например, аскорбиновая кислота) присутствуют в соотношении, по меньшей мере, 1:1 (например, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 или 10:1) по весу.

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, композиция содержит антиоксидант, где композиция содержит меньше чем 10% (например, меньше чем 9%, меньше чем 8%, меньше чем 7%, меньше чем 6%, меньше чем 5%, меньше чем 4%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, или меньше чем 1%) антиоксиданта (например, аскорбиновой кислоты) относительно суммарного веса. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция по существу не содержит антиоксидант.

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, композиция содержит меньше чем 10% (например, меньше чем 9%, меньше чем 8%, меньше чем 7%, меньше чем 6%, меньше чем 5%, меньше чем 4%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, меньше чем 1%, меньше чем 0,9%, меньше чем 0,8%, меньше чем 0,7%, меньше чем 0,6%, меньше чем 0,5%, меньше чем 0,4%, меньше чем 0,3%, или меньше чем 0,2%) лактоилптерина относительно суммарного веса. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит меньше чем 1,3% лактоилптерина. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция дополнительно содержит антиоксидант (например, аскорбиновую кислоту). В других вариантах осуществления, фармацевтическая композиция не содержит антиоксидант.

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, композицию формулируют для применения в виде суспензии.

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше фармацевтических композиций, антиоксидант представляет собой 4-хлор-2,6-ди-трет-бутилфенол, токоферол, альфа-токоферол, алкилированные дифениламины, аскорбиновую кислоту, аскорбилмирилат, аскорбилпальмитат, аскорбилстеарат, бета-каротин, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, лимонную кислоту, цистеин, D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат, мезилат дефероксамина, додецилгаллат, этилпарабен, фолиевую кислоту, фумаровую кислоту, галловую кислоту, глутатион, лецитин, яблочную кислоту, метилпарабен, монотиоглицерин, N-ацетилцистеин, нордигидрогваяретиную кислоту, октилгаллат, п-фенилендиамин, аскорбат калия, метабисульфит калия, сорбат калия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, ретинол, сорбиновую кислоту, аскорбат натрия, бисульфит натрия, гидросульфит натрия, изоаскорбат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, тиосульфат натрия, винную кислоту, трет-бутилгидрохинон, токоферилацетат, витамин А, витамин В6, витамин В12 или витамин Е, или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления любой из вышеупомянутых фармацевтических композиций антиоксидант представляет собой аскорбиновую кислоту, токоферол, ретинол, аскорбилпальмитат, N-ацетилцистеин, глутатион, бутилированный гидрокситолуол и/или бутилированный гидроксианизол.

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций,

фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20-95% (например, приблизительно 20%, приблизительно 21%, приблизительно 22%, приблизительно 23%, приблизительно 24%, приблизительно 25%, приблизительно 26%, приблизительно 27%, приблизительно 28%, приблизительно 29%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 20-30%, приблизительно 25-45%, приблизительно 40-60%, приблизительно 50-75%, приблизительно 70-90%, приблизительно 85-95%) сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла относительно суммарного веса.

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, фармацевтическая композиция дополнительно содержит диспергатор (например, карбоксиметилцеллюлозу или ее фармацевтически приемлемую соль и/или сокристалл, такой как кроскармеллоза натрия). В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, фармацевтическая композиция содержит 0,1-1,5% (например, 0,1-0,3%, 0,2-0,4%, 0,3-0,5%, 0,4-0,6%, 0,5-0,7%, 0,6-0,8%, 0,7-0,9%, 0,8-1%, 0,9-1,1%, 1-1,2%, 1,1-1,3%, 1,2-1,4%, или 1,3-1,5%) диспергатора (например, кроскармеллозы натрия) относительно суммарного веса.

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, фармацевтическая композиция содержит, по меньшей мере, один антикомкователь или объемообразующий агент (например, объемообразующий агент и антикомкователь). В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один антикомкователь или объемообразующий агент представляет собой коллоидный диоксид кремния или микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит 60-80% (например, приблизительно 60%, приблизительно 61%, приблизительно 62%, приблизительно 63%, приблизительно 64%, приблизительно 65%, приблизительно 66%, приблизительно 67%, приблизительно 68%, приблизительно 69%, приблизительно 70%, приблизительно 71%, приблизительно 72%, приблизительно 73%, приблизительно 74%, приблизительно 75%, приблизительно 76%, приблизительно 77%, приблизительно 78%, приблизительно 79%, или приблизительно 80%) антикомкователя и/или объемообразующего агента относительно суммарного веса. В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, фармацевтическая композиция содержит и коллоидный диоксид кремния и микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, фармацевтическая композиция содержит 60-65% (приблизительно 60%, приблизительно 61%, приблизительно 62%, приблизительно 63%, приблизительно 64%, или приблизительно 65%) микрокристаллическую целлюлозу относительно суммарного веса и 2-15% (например, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 6%, приблизительно 7%, приблизительно 8%, приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 11%, приблизительно 12%, приблизительно 13%, приблизительно 14%, или приблизительно

15%) коллоидного диоксида кремния относительно суммарного веса.

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, сепиаптерин формулируют в виде частиц с размером меньше чем 200 мкм (например, меньше чем 180 мкм, меньше чем 160 мкм, меньше чем 140 мкм, меньше чем 120 мкм, меньше чем 100 мкм или меньше чем 80 мкм).

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, фармацевтическую композицию формулируют в виде частиц (например, частиц для применения в суспензии). В некоторых вариантах осуществления, частицы имеет размер меньше чем 200 мкм (например, меньше чем 180 мкм, меньше чем 160 мкм, меньше чем 140 мкм, меньше чем 120 мкм, меньше чем 100 мкм или меньше чем 80 мкм).

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, фармацевтическая композиция содержит меньше чем 50% (например, меньше чем 40%, меньше чем 30%, меньше чем 25%, меньше чем 20%, меньше чем 15%, меньше чем 10%, меньше чем 9%, меньше чем 8%, меньше чем 7%, меньше чем 6%, меньше чем 5%, меньше чем 4%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, меньше чем 1%, меньше чем 0,9%, меньше чем 0,8%, меньше чем 0,7%, меньше чем 0,6%, меньше чем 0,5%, меньше чем 0,4%, меньше чем 0,3%, или меньше чем 0,2%) лактоилптерина по весу объединенного количества сепиаптерина или соли и лактоилптерина. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит меньше чем 1,3% лактоилптерина.

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, фармацевтическая композиция дополнительно содержит среду (например, среда с вязкостью приблизительно 50-1750 сантипуаз).

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, фармацевтическая композиция после введения субъекту дает в результате большие уровни в плазме или клетках печени (например, по меньшей мере, 1,1 кратные, по меньшей мере, 1,2 кратные, по меньшей мере, 1,3 кратные, по меньшей мере, 1,4 кратные, по меньшей мере, 1,5 кратные, по меньшей мере, 2 кратные, по меньшей мере, 3 кратные или, по меньшей мере, 4 кратные) тетрагидробиоптерина (например, как измерено T_{max} , S_{max} , AUC или концентрацией в плазме через 15 минут после введения) по сравнению с тем, что получают в результате введения фармацевтической композиции, содержащей эквивалентную дозу тетрагидробиоптерина.

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, фармацевтическая композиция, после введения субъекту дает в результате большие уровни в плазме или клетках печени (например, по меньшей мере, 1,1 кратные, по меньшей мере, 1,2 кратные, по меньшей мере, 1,3 кратные, по меньшей мере, 1,4 кратные, по меньшей мере, 1,5 кратные, по меньшей мере, 2 кратные, по меньшей мере, 3 кратные, или, по меньшей мере, 4 кратные) тетрагидробиоптерина (например, как измерено T_{max} , S_{max} , AUC или концентрацией в плазме через 15 минут после введения) по сравнению с тем, что получают в результате введения фармацевтической композиции, содержащей эквивалентную дозу сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли и более 10%

антиоксиданта.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемую соль и/или сокристалл сепиаптерина. Данный способ включает: а) смешение микрокристаллической целлюлозы и коллоидного диоксида кремния; б) добавление фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла сепиаптерина, диспергатора и антиоксиданта к смеси стадии а; и с) смешение микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния, фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла сепиаптерина, диспергатора и антиоксиданта, посредством этого получая фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемую соль и/или сокристалл сепиаптерина.

В некоторых вариантах осуществления, смесь микрокристаллической целлюлозы и коллоидного диоксида кремния пропускают через фильтр с порами меньше чем 200 мкм (например, меньше чем 180 мкм, меньше чем 160 мкм, меньше чем 140 мкм, меньше чем 120 мкм, меньше чем 100 мкм или меньше чем 80 мкм) перед стадией б.

В некоторых вариантах осуществления, смесь микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния, сепиаптерина, диспергатора и антиоксиданта пропускают через фильтр с порами меньше чем 200 мкм (например, меньше чем 180 мкм, меньше чем 160 мкм, меньше чем 140 мкм, меньше чем 120 мкм, меньше чем 100 мкм или меньше чем 80 мкм).

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, процент по весу измеряют для сухой композиции (например, перед суспендированием в жидкости, такой как вода).

В некоторых вариантах осуществления любого из приведенных выше способов, антиоксидант представляет собой аскорбиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления из приведенных выше способов, диспергатор представляет собой кроскармеллозу натрия.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, связанного с тетрагидробиоптеринем (например, фенилкетонурии или дефицита тетрагидробиоптерина) у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение эффективного количества любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов или фармацевтических композиций.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу повышения уровней тетрагидробиоптерина у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов или фармацевтических композиций.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу понижения уровней фенилаланина у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов или фармацевтических композиций.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу увеличения

активности фенилаланингидроксилазы у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов или фармацевтических композиций.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения фенилкетонурии у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов или фармацевтических композиций.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения гастропореза у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов или фармацевтических композиций.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу повышения уровней серотонина у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов или фармацевтических композиций.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу увеличения активности триптофангидроксилазы у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов или фармацевтических композиций.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу повышения уровней дофамина у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов или фармацевтических композиций.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу увеличения активности тирозингидроксилазы у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов или фармацевтических композиций.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу увеличения активности синтазы оксида азота у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов или фармацевтических композиций.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу увеличения активности алкилглицеринмонооксигеназы у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов или фармацевтических композиций.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу увеличения уровня гомованиловой кислоты и/или 5-гидроксииндолуксусной кислоты у субъекта, причем способ включает введение эффективного количества любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов или фармацевтических композиций. В одном варианте осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или

сокристалл представляет собой метансульфонатную соль и/или сокристалл, никотинатную соль и/или сокристалл, толуолсульфонатную соль и/или сокристалл, бензолсульфонатную соль и/или сокристалл, сульфатную соль и/или сокристалл, фосфатную соль и/или сокристалл, малонатную соль и/или сокристалл, тартратную соль и/или сокристалл, фумаратную соль и/или сокристалл, гентизатную соль и/или сокристалл, или гликолятную соль и/или сокристалл. В некоторых вариантах осуществления, повышают уровень гомованиловой кислоты и/или 5-гидроксииндолуксусной кислоты в спинномозговой жидкости (СМЖ) субъекта. В некоторых вариантах осуществления, уровень гомованиловой кислоты и/или 5-гидроксииндолуксусной кислоты у субъекта (например, в СМЖ субъекта) повышают, по меньшей мере, на 5% по сравнению с концентрацией до введения (например, уровень повышают, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50%, по меньшей мере, на 60%, по меньшей мере, на 70%, по меньшей мере, на 80%, по меньшей мере, на 90%, по меньшей мере, на 100%, по меньшей мере, на 150%, по меньшей мере, на 200%, по меньшей мере, на 250%, по меньшей мере, на 300% по сравнению с уровнем до введения).

В некоторых вариантах осуществления, перед введением фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла или фармацевтической композиции, субъект имеет уровни гомованиловой кислоты и/или 5-гидроксииндолуксусной кислоты, которые составляют меньше чем 50% (например, меньше чем 40%, меньше чем 30%) от уровней среднего субъекта, (например, субъект имеет в СМЖ уровни гомованиловой кислоты меньше чем 15 нг/мл и/или имеет в СМЖ уровни 5-гидроксииндолуксусной кислоты меньше чем 5 нг/мл). В некоторых вариантах осуществления, у субъекта не было диагностировано расстройство, связанное с ВН4. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта нет симптомов расстройства, связанного с ВН4. В некоторых вариантах осуществления, после введения фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла или фармацевтической композиции, уровни гомованиловой кислоты и/или 5-гидроксииндолуксусной кислоты у субъекта составляют больше чем 50% от уровней среднего субъекта (например, субъект имеет в СМЖ уровни гомованиловой кислоты больше чем 15 нг/мл и/или имеет в СМЖ уровни 5-гидроксииндолуксусной кислоты больше чем 5 нг/мл).

В некоторых вариантах осуществления из приведенных выше способов, эффективное количество любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов или фармацевтических композиций включает количество, достаточное для того, чтобы повысить уровень тетрагидробиоптерина в плазме субъекта через 1 час после введения, по меньшей мере, в два раза (например, по меньшей мере, в 3, 4, 5, 6, 7, 9 или 10 раз) по сравнению с уровнем тетрагидробиоптерина перед введением.

В некоторых вариантах осуществления из приведенных выше способов, эффективное количество любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов или фармацевтических композиций включает количество, достаточное

для того, чтобы повысить уровень тетрагидробиоптерина в СМЖ и/или мозге субъекта через 1 час после введения, по меньшей мере, в два раза (например, по меньшей мере, в 3, 4, 5, 6, 7, 9 или 10 раз) по сравнению с уровнем тетрагидробиоптерина перед введением.

В некоторых вариантах осуществления из приведенных выше способов, субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления из приведенных выше способов, способ включает смешение любой из приведенных выше фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций со средой перед введением.

Определения

В данной заявке, если иное не ясно из контекста, (i) термин “а” следует понимать как обозначающий “по меньшей мере, один”; (ii) термин “или” можно понимать как обозначающий “и/или”; (iii) термины “содержащий” и “включающий” следует понимать как включающие детализированные компоненты или стадии, независимо от того, представлены они сами по себе или вместе с одним или несколькими дополнительными компонентами или стадиями; и (iv) термин «приблизительно» следует понимать как допускающий стандартные вариации, как будет понятно специалистам в данной области; и (v) где указаны диапазоны, включены конечные точки.

Как применяют в настоящем изобретении, термин “введение” относится к введению композиции субъекту. Введение субъекту, являющемуся животным (например, человеку), можно осуществлять любым подходящим путем. Например, в некоторых вариантах осуществления, введение может быть бронхиальным (включая бронхиальную инстилляцию), буккальным, энтеральным, интрадермальным, внутриартериальным, внутрикожным, внутрижелудочным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, внутрибрюшинным, интратекальным, внутривенным, внутрижелудочковым, слизистым, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, сублингвальным, местным, трахеальным (включая интратрахеальную инстилляцию), трансдермальным, вагинальным или витреальным.

Термин “антикомкователь” относится к добавке, добавляемой к порошкообразным или гранулированным фармацевтическим композициям для предотвращения образования комков. Примерные антикомкователи включают коллоидный диоксид кремния, микрокристаллическую целлюлозу, фосфат трикальция, микрокристаллическую целлюлозу, стеарат магния, бикарбонат натрия, ферроцианид натрия, ферроцианид калия, ферроцианид кальция, фосфат кальция, силикат натрия, коллоидный диоксид кремния, силикат кальция, трисиликат магния, порошкообразный тальк, алюмосиликат натрия, алюмосиликат калия, алюмосиликат кальция, бентонит, алюмосиликат, стеариновую кислоту и полидиметилсилоксан.

Термин “антиоксидант” относится к агентам, которые снижают до минимума окислительное разрушение активного фармацевтического ингредиента. Примеры антиоксидантов включают аскорбиновую кислоту, токоферол, ретинол, аскорбилпальмитат, N-ацетилцистеин, глутатион, этилендиаминтетрауксусную кислоту, бисульфит натрия, метабисульфит натрия, тиомочевину, бутилированный гидрокситолуол,

бутилированный гидроксианизол, витамин Е, 4-хлор-2,6-ди-трет-бутилфенол, алкилированные дифениламины, аскорбилмирилат, аскорбилстеарат, бета-каротен, лимонную кислоту, цистеин, D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат, метансульфонат дефероксамина, додецилгаллат, этилпарабен, фолиевую кислоту, fumarовую кислоту, галловую кислоту, лецитин, яблочную кислоту, метилпарабен, монотиоглицерин, нордигидрогвайаретиновую кислоту, октилгаллат, п-фенилендиамин, аскорбат калия, метабисульфит калия, сорбат калия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, сорбиновую кислоту, аскорбат натрия, гидросульфит натрия, изоаскорбат натрия, сульфит натрия, тиосульфат натрия, винную кислоту, трет-бутилгидрохинон, токоферилацетат, витамин А, витамин В6 и витамин В12.

Как применяют в настоящем изобретении, термин “расстройство, связанное с ВН4” или “расстройство, связанное с тетрагидробиоптеринем” относится к любому заболеванию или расстройству, которое может получить терапевтический эффект от модуляции (например, повышения) уровня ВН4, например, фенилкетонурии.

Под «определением уровня соединения» подразумевают обнаружение соединения способами, известными в данной области, прямо или косвенно. «Непосредственное определение» обозначает выполнение процесса (например, выполнение анализа или теста на образце или «анализ образца», как данный термин определен в настоящем изобретении) для получения физического объекта или значения. «Косвенное определение» относится к получению физического объекта или значения от другой стороны или источника (например, сторонней лаборатории, которая напрямую получает физический объект или величину). Способы измерения количества соединения обычно включают, но не ограничиваются, жидкостную хроматографию (ЖХ)-масс-спектрометрию.

Термин “диспергатор” относится к агенту, применяемому в фармацевтических составах, который вызывает разделение частиц в составе, например, высвобождение их лекарственных веществ при контакте с влагой. Примеры включают сшитый поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу (например, соль кроскармеллозы, например, кроскармеллозу натрия), крахмал (например, крахмалгликолят натрия) или альгиновую кислоту.

“Эффективное количество” соединения может варьироваться в зависимости от факторов, таких как болезненное состояние, возраст, пол, масса индивидуума и способность соединения вызывать требуемый ответ. Терапевтически эффективное количество включает количество, в котором любые токсические или вредные эффекты соединения перевешиваются терапевтическими полезными эффектами. Терапевтически эффективное количество также включает количество, достаточное для получения пользы, например, клинической пользы.

Под «увеличением активности» фермента подразумевают увеличение уровня активности, связанной с ферментом, например, фенилаланингидроксилазы, или связанного с ним последующего эффекта. Неограничивающий пример увеличения активности фермента включает увеличение активности фенилаланингидроксилазы, что приводит к

снижению уровня фенилаланина. Уровень активности фермента можно измерить, применяя любой способ, известный в данной области техники.

Под «уровнем» подразумевают уровень соединения по сравнению с эталоном. Эталон может представлять собой любой подходящий эталон, как определено в настоящем изобретении. Под «пониженным уровнем» или «повышенным уровнем» соединения подразумевают уменьшение или увеличение уровня соединения по сравнению с эталоном (например, снижение или повышение приблизительно на 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100%, приблизительно 150%, приблизительно 200%, приблизительно 300%, приблизительно 400%, приблизительно 500% или более; снижение или повышение более чем на приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 50%, приблизительно 75%, приблизительно 100% или приблизительно 200%, по сравнению с эталоном; снижение или повышение меньше чем приблизительно в 0,01 раз, приблизительно 0,02 раза, приблизительно 0,1 раз, приблизительно 0,3 раза, приблизительно 0,5 раз, приблизительно 0,8 раз или меньше; или увеличение более чем приблизительно в 1,2 раза, приблизительно 1,4 раза, приблизительно 1,5 раз, приблизительно 1,8 раз, приблизительно 2,0 раза, приблизительно 3,0 раза, приблизительно 3,5 раза, приблизительно 4,5 раза, приблизительно 5,0 раз, приблизительно 10 раз, приблизительно 15 раз, приблизительно 20 раз, приблизительно 30 раз, приблизительно 40 раз, приблизительно 50 раз, приблизительно 100 раз, приблизительно 1000 раз или более). Уровень соединения может быть выражен в масса/объем (например, г/дл, мг/мл, мкг/мл, нг/мл) или в процентах по отношению к общему количеству соединения в образце.

Термин “фармацевтическая композиция”, как применяют в настоящем изобретении, представляет собой композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем изобретении, сформулированное с фармацевтически приемлемым эксципиентом. Фармацевтическая композиция может представлять собой фармацевтическую композицию, полученную или продаваемую с одобрения государственного регулирующего органа как часть терапевтического режима для лечения заболевания у млекопитающего. Фармацевтические композиции можно формулировать, например, для перорального введения в виде стандартной лекарственной формы (например, таблетки, капсулы, каплет, желатиновой капсулы, суспензии, раствора или сиропа); для местного введения (например, в виде крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, свободного от частиц эмболов и в системе растворителей, подходящей для внутривенного применения); или в виде любого другого фармацевтически приемлемого состава.

Как применяют в настоящем изобретении, термин “фармацевтически приемлемая

соль” обозначает любую фармацевтически приемлемую соль сепиаптерина. Фармацевтически приемлемые соли включают ионы пары сепиаптерина в твердом состоянии и/или в растворе. Фармацевтически приемлемый сокристалл содержит сепиаптерин в виде свободного основания и кислоту в твердом состоянии. Смесь солевой формы и сокристаллической формы может присутствовать в одной композиции. Например, фармацевтически приемлемые соли сепиаптерина включают соли, которые, в рамках разумного медицинского заключения, являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и соответствуют разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли являются хорошо известными в данной области техники. Например, фармацевтически приемлемые соли описаны в: Remington (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (22nd ed.) ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Philadelphia, PA). Соли можно получить *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в настоящем изобретении, или отдельно реакцией группы свободного основания с подходящей органической кислотой.

Сепиаптерин можно получить в виде фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов. Данные соли могут представлять собой соли присоединения кислоты, включая неорганические или органические кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты и способы получения соответствующих солей являются хорошо известными в данной области техники.

Под «эталонном» подразумевают любой подходящий эталон, применяемый для сравнения уровней соединения. Эталонном может быть любой образец, стандарт, стандартная кривая или уровень, применяемые для сравнения. Эталонном может быть стандартный образец сравнения или аналитический стандарт или уровень. «Контрольный образец» может быть, например, контролем, например, заранее определенным значением отрицательного контроля, таким как «нормальный контроль» или предыдущим образцом, взятым у того же субъекта; образцом от нормального здорового субъекта, таким как нормальная клетка или нормальная ткань; образцом (например, клеткой или тканью) от субъекта, не страдающего от заболевания; образцом от субъекта, у которого диагностировано заболевание, но его еще не лечили соединением настоящего изобретения; образцом от субъекта, который подвергся лечению соединением настоящего изобретения; или образцом очищенного соединения (например, любого из описанных в настоящем изобретении) при известном нормальном уровне. Под «аналитическим стандартом или уровнем» подразумевают значение или число, полученное для эталонного образца. «Нормальное контрольное значение» представляет собой заранее определенное значение, указывающее на отсутствие болезни, например, значение, ожидаемое у здорового контрольного субъекта. Обычно нормальное контрольное значение выражается в виде диапазона («между X и Y»), верхнего порога («не выше X») или нижнего порога («не ниже X»). Субъекта, имеющего измеренное значение в пределах нормального контрольного значения для конкретного биомаркера, обычно называют «в пределах нормы» по данному

биомаркеру. Нормальный аналитический стандарт или уровень может быть значением или числом, полученным от нормального субъекта, не страдающего от заболевания или расстройства (например, рака); субъекта, которого лечили соединением настоящего изобретения. В предпочтительных вариантах осуществления эталонный образец, стандарт или уровень сопоставлен с исследуемым образцом, по меньшей мере, по одному из следующих критериев: возраст, вес, пол, стадия заболевания и общее состояние здоровья. Стандартную кривую уровней очищенного соединения, например, любого соединения, описанного в настоящем изобретении, в пределах нормального эталонного диапазона можно также применять в качестве эталона.

Как применяют в настоящем изобретении, термин “субъект” или “пациент” относится к любому организму, в который можно вводить композицию в соответствии с настоящим изобретением, например, для экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целей. Типичные субъекты включают любое животное (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, приматы, отличные от человека, и люди). Субъект может искать или нуждаться в лечении, требовать лечения, получать лечение, получать лечение в будущем или быть человеком или животным, находящимся под наблюдением квалифицированного специалиста по определенному заболеванию или состоянию.

Как применяют в настоящем изобретении, термины “лечить” или “лечение” обозначают как терапевтическое лечение, так и профилактические или превентивные меры, цель которых состоит в том, чтобы предотвратить или замедлить (уменьшить) нежелательное физиологическое состояние, расстройство или заболевание или получить благоприятные или требуемые клинические результаты. Положительные или требуемые клинические результаты включают, но не ограничиваются, облегчение симптомов; уменьшение степени тяжести состояния, расстройства или заболевания; стабилизированное (т.е. не ухудшающееся) состояние, расстройство или заболевание; задержку начала или замедление прогрессирования состояния, расстройства или заболевания; улучшение состояния, расстройства или болезненного состояния или ремиссию (частичную или полную), обнаруживаемую или необнаруживаемую; улучшение, по меньшей мере, одного измеримого физического параметра, не обязательно различимого пациентом; или улучшение или положительную динамику состояния, расстройства или болезни. Лечение включает получение клинически значимого ответа без чрезмерных побочных эффектов. Лечение также включает продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем изобретении, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. В настоящем изобретении описаны способы и материалы для применения в настоящем изобретении; также можно применять другие, подходящие способы и материалы, известные в данной области техники. Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не

предназначены для ограничения. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, записи в базах данных и другие ссылки, упомянутые в настоящем изобретении, включены с помощью ссылки во всей своей полноте. В случае конфликта настоящее изобретение, включая определения, будет определяющим.

Подробности одного или нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения изложены в описании ниже. Другие особенности, цели и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения.

Краткое описание чертежей

ФИГУРА 1 представляет собой ИК спектр свободного основания сепиаптерина.

ФИГУРА 2 представляет собой ИК спектр гидрохлоридной соли и/или сокристалла сепиаптерина.

ФИГУРА 3 представляет собой ИК спектр метансульфонатной соли и/или сокристалла сепиаптерина.

ФИГУРА 4 представляет собой ИК спектр никотинатной соли и/или сокристалла сепиаптерина.

ФИГУРА 5 представляет собой ИК спектр толуолсульфонатной соли и/или сокристалла сепиаптерина.

ФИГУРА 6 представляет собой ИК спектр бензолсульфонатной соли и/или сокристалла сепиаптерина.

ФИГУРА 7 представляет собой ИК спектр сульфатной соли и/или сокристалла сепиаптерина.

ФИГУРА 8 представляет собой ИК спектр фосфатной соли и/или сокристалла сепиаптерина.

ФИГУРА 9 представляет собой ИК спектр L-тарtratной соли и/или сокристалла сепиаптерина.

ФИГУРА 10 представляет собой ИК спектр гликолятной соли и/или сокристалла сепиаптерина.

ФИГУРА 11 представляет собой ИК спектр малонатной соли и/или сокристалла сепиаптерина.

ФИГУРА 12 представляет собой ИК спектр гентизатной соли и/или сокристалла сепиаптерина.

ФИГУРА 13 представляет собой ИК спектр fumarатной соли и/или сокристалла сепиаптерина.

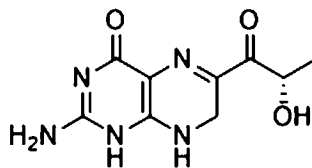
Подробное описание

Настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемым солям и/или сокристаллам сепиаптерина, их композициям и способам лечения расстройств, связанных с тетрагидробиоптеринном, данными композициями. Изобретатели настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что некоторые соли и/или сокристаллы сепиаптерина обладают улучшенными свойствами, например, повышенной стабильностью, чистотой, концентрацией в плазме и/или биодоступностью.

Соединение

Сепиаптерин

Фармацевтические композиции настоящего изобретения содержат сепиаптерин или его фармацевтически приемлемую соль и/или сокристалл. Сепиаптерин имеет структуру:



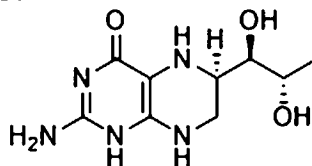
Сепиаптерин

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина присутствует в фармацевтической композиции настоящего изобретения в кристаллической форме, как описано в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция настоящего изобретения содержит 20-30% фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла сепиаптерина относительно суммарного веса, например, 20%, 22%, 25%, 27%, или 30%. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит больше чем 20% фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла сепиаптерина относительно суммарного веса, например, больше чем 25%, больше чем 30%, больше чем 40%, больше чем 50%, больше чем 60%, больше чем 70%, больше чем 80% или больше чем 90%.

Тетрагидробиоптерин

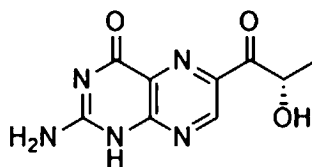
Сепиаптерин, при введении субъекту, превращается в тетрагидробиоптерин. Тетрагидробиоптерин имеет структуру:



Тетрагидробиоптерин

Лактоилптерин

Примесь, которая присутствует в препаратах сепиаптерина, представляет собой лактоилптерин, который может быть результатом окисления сепиаптерина. Лактоилптерин имеет структуру:



Лактоилптерин

Экципиенты

Антиоксиданты

Сепиаптерин склонен к быстрому окислению на воздухе. Соответственно, фармацевтическая композиция настоящего изобретения может содержать антиоксидант.

Антиоксидант может снижать до минимума окислительное разрушение сепиаптерина. Примеры антиоксидантов включают, но не ограничиваются, 4-хлор-2,6-ди-трет-бутилфенол, токоферол, альфа-токоферол, алкилированный дифениламин, аскорбиновую кислоту, аскорбилмирилат, аскорбилпальмитат, аскорбилстеарат, бета-каротен, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, лимонную кислоту, цистеин, D-альфа-токоферил полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, метансульфонат дефероксамина, додецилгаллат, этилпарабен, фолиевую кислоту, фумаровую кислоту, галловую кислоту, глутатион, лецитин, яблочную кислоту, метилпарабен, монотиоглицерин, N-ацетилцистеин, нордигидрогваяретиную кислоту, октилгаллат, п-фенилендиамин, аскорбат калия, метабисульфит калия, сорбат калия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, ретинол, сорбиновую кислоту, аскорбат натрия, бисульфит натрия, гидросульфит натрия, изоаскорбат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, тиосульфат натрия, винную кислоту, трет-бутилгидрохинон, токофенилацетат, витамин А, витамин В6, витамин В12 или витамин Е. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция настоящего изобретения содержит аскорбиновую кислоту, токоферол, ретинол, аскорбилпальмитат, N-ацетилцистеин, глутатион, бутилированный гидрокситолуол и/или бутилированный гидроксианизол в качестве антиоксиданта.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит меньше чем 10% антиоксиданта по весу, например, меньше чем 9%, меньше чем 8%, меньше чем 7%, меньше чем 6%, меньше чем 5%, меньше чем 4%, меньше чем 3%, меньше чем 2%, или меньше чем 1%. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит 2-9% антиоксиданта относительно суммарного веса, например, 2-4%, 3-5%, 4-6%, 5-7%, 6-8% или 7-9%. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит 5-100% максимальной суточной дозы ФСША антиоксиданта, например, в некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, или 100% максимальной суточной дозы ФСША антиоксиданта. В некоторых вариантах осуществления, отношение сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла к антиоксиданту составляет, по меньшей мере, 1:1, например, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, или 10:1 вес/вес. В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, композиция содержит антиоксидант (например, аскорбиновую кислоту), где отношение фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла сепиаптерина к антиоксиданту является большим чем 4:1 (например, большим чем 5:1, большим чем 6:1, большим чем 7:1, большим чем 8:1, большим чем 9:1, большим чем 10:1, большим чем 15:1 или большим чем 20:1) по весу (например, вес соли к антиоксиданту).

Поскольку предыдущие составы сепиаптерина содержали до 50% антиоксиданта (например, аскорбиновую кислоту) или более, удивительно, что композиции, содержащие менее 10% антиоксиданта или даже не содержащие антиоксидант, были эффективными для стабилизации фармацевтически приемлемых солей и/или сокристаллов сепиаптерина.

Диспергаторы

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция настоящего изобретения содержит, по меньшей мере, один диспергатор. Диспергатор может вызвать разделение частиц в составе, например, высвобождение своих лекарственных веществ при контакте с влагой. Примеры диспергатора включают, но не ограничиваются, сшитый поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу (например, кроскармеллозную соль, например, кроскармеллозу натрия), крахмал (например, крахмалгликолят натрия) или альгиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления, диспергатор в фармацевтической композиции представляет собой карбоксиметилцеллюлозу, такую как фармацевтически приемлемая соль кроскармеллозы. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция может содержать 0,1-1,5% диспергатор относительно суммарного веса, например, 0,1%, 0,5%, 1% или 1,5%. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит меньше чем 1,5% диспергатора, например, меньше чем 1%, меньше чем 0,5%, или меньше чем 0,1%.

Антикомкователи

Обнаружено, что сепиаптерин образует комки при добавлении в водные растворы. Антикомкователи часто добавляют к фармацевтическим композициям для предотвращения образования комков, например, в растворах. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции настоящего изобретения содержат, по меньшей мере, один антикомкователь. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции содержат, по меньшей мере, два антикомкователя. Примерные антикомкователи включают коллоидный диоксид кремния, микрокристаллическую целлюлозу, фосфат трикальция, микрокристаллическую целлюлозу, стеарат магния, бикарбонат натрия, ферроцианид натрия, ферроцианид калия, ферроцианид кальция, фосфат кальция, силикат натрия, коллоидный диоксид кремния, силикат кальция, трисиликат магния, порошок талька, алюмосиликат натрия, алюмосиликат калия, алюмосиликат кальция, бентонит, силикат алюминия, стеариновую кислоту и полидиметилсилоксан. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один антикомкователь представляет собой коллоидный диоксид кремния или микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция может содержать 65-75% антикомкователя относительно суммарного веса, например, 65%, 67%, 70%, 73%, или 75%. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит и коллоидный диоксид кремния и микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит 60-65% микрокристаллическую целлюлозу относительно суммарного веса и 5-7% коллоидный диоксид кремния относительно суммарного веса.

Носитель

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию настоящего изобретения смешивают с носителем перед введением. В некоторых вариантах

осуществления любой из приведенных выше композиций, композицию можно вводить в носителе с вязкостью приблизительно 50-1750 сантипуаз (сР), например, способствуя суспендированию и дозированию фармацевтической композиции. Один тип суспендирующего агента, который можно применять, представляет собой комбинацию глицерина и сахарозы в воде (например, пероральная смесь MEDISCA® с 2,5% глицерина и 27% сахарозы в воде). Соответствующее количество композиции можно добавить к смеси носителя и встряхнуть для суспендирования композиции непосредственно перед введением.

Другие суспендирующие агенты также можно применять в качестве носителя. Примеры суспендирующих агентов включают агар, альгиновую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу натрия, каррагинан, декстрин, желатин, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, метилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, повидон, трагакант, ксантановую камедь и другие суспендирующие агенты, известные в данной области техники.

Составы

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемую соль и/или сокристалл сепиаптерина, например, и меньше чем 10% относительно суммарного веса антиоксиданта, например, 9%, 7%, 5%, 3%, 1%, 0,5%, 0,25% или 0,1%. Антиоксидант может представлять собой аскорбиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления, отношение фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла сепиаптерина к антиоксиданту составляет 1:1, например, 2:1, 5:1, 7:1 или 10:1 вес/вес. В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше композиций, композиция содержит антиоксидант (например, аскорбиновую кислоту), где отношение фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла сепиаптерина к антиоксиданту является большим чем 4:1 (например, большим чем 5:1, большим чем 6:1, большим чем 7:1, большим чем 8:1, большим чем 9:1, большим чем 10:1, большим чем 15:1, или большим чем 20:1) по весу (например, вес соли к антиоксиданту). Фармацевтическая композиция может содержать 20-30% фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла сепиаптерина относительно суммарного веса, например, 20%, 22%, 25%, 27% или 30%. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать диспергатор, например, кроскармеллозу натрия. Фармацевтическая композиция может содержать 0,1-1,5% диспергатора относительно суммарного веса, например, 0,1%, 0,5%, 1% или 1,5%. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтический состав содержит, по меньшей мере, один антикомкователь, например, коллоидный диоксид кремния или микрокристаллическую целлюлозу. Фармацевтическая композиция может содержать 65-75% антикомкователя относительно суммарного веса, например, 65%, 67%, 70%, 73% или 75%. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит и коллоидный диоксид кремния и микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит 60-65% микрокристаллическую целлюлозу

относительно суммарного веса и 5-7% коллоидный диоксид кремния относительно суммарного веса. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина формулируют в виде частиц с размером меньше чем 140 мкм, например, 120 мкм, 110 мкм, 100 мкм, 90 мкм, 80 мкм, 70 мкм, 60 мкм, 50 мкм, 40 мкм, 30 мкм, 20 мкм, 10 мкм или 5 мкм. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит меньше чем 1,3%, например, меньше чем 1%, примеси, такой как лактоилптерин, например, композиция содержит меньше чем 0,9%, меньше чем 0,8%, меньше чем 0,7%, меньше чем 0,6%, меньше чем 0,5%, меньше чем 0,4%, меньше чем 0,3% или меньше чем 0,2%.

Фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина может служить в качестве пригодного терапевтического средства для заболеваний, связанных с низкими внутриклеточными уровнями ВН4 или с дисфункцией различных ВН4 зависимых метаболических путей, включая, но не ограничиваясь, первичный дефицит тетрагидробиоптерина, ГТРСН дефицит, дефицит 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы (PTPS), DHPR дефицит, дефицит сепиаптеринредуктазы, дофамин-зависимую дистонию, синдром Сегавы, дефицит тирозингидроксилазы, фенилкетонурию, дефицит DNAJC12, болезнь Паркинсона, депрессию, вызванную болезнью Паркинсона, импульсивность у пациентов с паркинсонизмом, большую депрессию, спектр аутизма, СДВГ, шизофрению, биполярное расстройство, церебральную ишемию, синдром беспокойных ног, обсессивно-компульсивное расстройство, тревогу, агрессию при болезни Альцгеймера, цереброваскулярные расстройства, спазм после субарахноидального кровоизлияния, миокардит, коронарный вазоспазм, гипертрофию сердца, атеросклероз, гипертензию, тромбоз, инфекции, эндотоксический шок, цирроз печени, гипертрофический пилоромонофункциональный стеноз, повреждение слизистой оболочки желудка, легочную гипертензию, нарушение функции почек, импотенцию и гипогликемию. Таким образом, различные формы сепиаптерина в соответствии с настоящим изобретением можно вводить пациенту в эффективном количестве для обеспечения лечения или облегчения заболевания, расстройства или состояния.

В некоторых вариантах осуществления, соль и/или сокристалл представляет собой соль и/или сокристалл сепиаптерина с серной кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, малоновой кислотой, винной кислотой (например, L-винной кислотой), фосфорной кислотой, гентизиновой кислотой, фумаровой кислотой, гликолевой кислотой, уксусной кислотой или никотиновой кислотой.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит кристаллическую соль и/или сокристалл сепиаптерина. Кристаллическая соль и/или сокристалл сепиаптерина может присутствовать в виде ангидрида (например, без какой-либо связанной воды или растворителя или гидратации или сольватации) или в виде гидрата, частичного гидрата (например, гемигидрата, сесквигидрата), в виде дигидрата, тригидрата, где кристаллическая форма связывает гидратную воду или молекулу растворителя, связанную с кристаллической формой сепиаптерина или его соли и/или

сокристалла. В одном варианте осуществления, кристаллическая соль и/или сокристалл сепиаптерина присутствует в виде моногидрата или в виде гемигидрата.

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и эффективное количество, например, терапевтически эффективное количество, включая профилактически эффективное количество, фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла сепиаптерина.

Фармацевтически приемлемый носитель может быть любым из обычно применяемых носителей и ограничивается только химико-физическими соображениями, такими как растворимость и отсутствие реакционной способности с соединением, и путем введения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что помимо следующих описанных фармацевтических композиций, фармацевтически приемлемую соль и/или сокристалл сепиаптерина можно формулировать в виде комплексов включения, таких как циклодекстриновые комплексы включения, или липосом.

Фармацевтически приемлемые носители, описанные в настоящем изобретении, например, носители, адъюванты, эксципиенты или разбавители, являются хорошо известными специалистам в данной области техники и легкодоступны для общественности. Предпочтительно, чтобы фармацевтически приемлемый носитель был химически инертным по отношению к активным соединениям и носителем, который не обладал бы вредными побочными эффектами или токсичностью в условиях применения.

Дозировка

Фармацевтически приемлемую соль сепиаптерина можно применять в любой подходящей дозе. Подходящие дозы и режимы дозирования можно определить обычными способами определения диапазона. Обычно лечение начинают с меньших доз, которые являются меньшими оптимальной дозы. После этого дозировку увеличивают небольшими приращениями до достижения оптимального эффекта в данных обстоятельствах. Для удобства общую суточную дозу можно разделить и при желании вводиться порциями в течение дня. В правильных дозах и с подходящим введением некоторых соединений, настоящее изобретение обеспечивает широкий спектр ответов. Обычно, диапазон доз от приблизительно 2,5 до приблизительно 150 мг/кг веса тела пациента применяют в день. Например, в вариантах осуществления, фармацевтически приемлемую соль сепиаптерина можно вводить от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг, от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг, от приблизительно 60 мг/кг до приблизительно 120 мг/кг, от приблизительно 80 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг, от приблизительно 2,5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 2,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 2,5 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, веса тела субъекта в день, один или более раз в день, получая требуемый терапевтический эффект.

В некоторых вариантах осуществления, доза представляет собой количество, достаточное для выработки уровней ВН4 в ЦНС, например, как измерено в спинномозговой

жидкости и/или головном мозге и/или достаточное для получения терапевтических результатов, например, повышения уровня серотонина или дофамина в ЦНС. В некоторых вариантах осуществления доза представляет собой количество, достаточное для повышения уровня ВН4, по меньшей мере, в два раза больше уровней ВН4 перед введением, как измерено в плазме или органе субъекта, например, в печени субъекта.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемую соль и/или сокристалл сепиаптерина можно формулировать в виде твердой лекарственной формы, такой как частицы. В данных вариантах осуществления, каждая единичная твердая лекарственная форма может содержать любое подходящее количество фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла сепиаптерина. Например, каждая твердая лекарственная форма может содержать приблизительно 2,5 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 325 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 375 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 425 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 475 мг или приблизительно 500 мг.

Пути введения

Выбор носителя будет частично определяться конкретным активным агентом, а также конкретным способом, применяемым для введения композиции. Соответственно, представлено большое разнообразие подходящих составов фармацевтической композиции настоящего изобретения. Следующие ниже составы для перорального, аэрозольного, парентерального, подкожного, внутривенного, внутриартериального, внутримышечного, внутрибрюшинного, интратекального, ректального и вагинального введения являются просто иллюстративными и никоим образом не ограничивающими.

Фармацевтическая композиция могут представлять собой жидкий состав, такой как в виде раствора, суспензии или эмульсии. Составы, подходящие для перорального введения, могут состоять из (а) капсул, саше, таблеток, пастилок и троше, причем каждая содержит заранее определенное количество активного ингредиента в виде твердых частиц или гранул; (б) порошков; (с) жидких растворов, таких как эффективное количество соединения, растворенное в разбавителях, таких как вода, физиологический раствор или апельсиновый сок; (d) суспензий в соответствующей жидкости; и (е) подходящих эмульсий. Предпочтительными являются твердые пероральные лекарственные формы, такие как капсулы, таблетки и порошки. Капсулы могут быть обычного типа с желатиновой твердой или мягкой оболочкой, содержащие, например, поверхностно-активные вещества, смазки и инертные наполнители, такие как лактоза, сахароза, фосфат кальция и кукурузный крахмал. Таблетки могут содержать один или несколько из: лактозы, сахарозы, манниты, кукурузного крахмала, картофельного крахмала, альгиновой кислоты,

микросталлической целлюлозы, камеди, желатина, гуаровой камеди, коллоидного диоксида кремния, кроскармеллозы натрия, талька, стеарата магния, стеарата кальция, стеарата цинка, стеариновой кислоты и других эксципиентов, красителей, разбавителей, буферных агентов, разрыхлителей, увлажняющих агентов, консервантов, ароматизаторов и фармакологически совместимых носителей. Пастилки могут содержать активный ингредиент в ароматизаторе, обычно сахарозе и гуммиарабике или трагаканте, а также пастилки могут содержать активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахарозе и гуммиарабике, эмульсиях, гелях и подобных, содержащих, в дополнение к активному ингредиенту, носители, которые известны в данной области техники.

Составы, подходящие для перорального и/или парентерального введения, включают водные и неводные, изотонические стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные вещества, которые делают состав изотоническим по отношению к крови предполагаемого реципиента, и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие агенты, солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы и консерванты. Соединение можно вводить в физиологически приемлемом разбавителе в фармацевтическом носителе, таком как стерильная жидкость или смесь жидкостей, включая воду, физиологический раствор, водный раствор декстрозы и родственные сахарные растворы, спирт, такой как этанол, бензиловый спирт или гексадециловый спирт, гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль и другие полиэтиленовые спирты, кетали глицерина, такие как 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанол, простые эфиры, такие как поли(этиленгликоль) 400, масло, жирная кислота, сложный эфир или глицерид жирной кислоты или ацетилованный глицерид жирной кислоты с добавлением или без добавления фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, такого как мыло или детергент, суспендирующего агента, такого как пектин, карбомеры, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза, или эмульгаторов и других фармацевтических адъювантов.

Масла, которые можно применять в парентеральных составах, включают нефтяные, животные, растительные или синтетические масла. Конкретные примеры масел включают арахисовое, соевое, кунжутное, хлопковое, кукурузное, оливковое, вазелиновое и минеральное масло. Подходящие жирные кислоты для применения в парентеральных составах включают олеиновую кислоту, стеариновую кислоту и изостеариновую кислоту. Этилолеат и изопропилмиристит являются примерами подходящих эфиров жирных кислот. Подходящие мыла для применения в парентеральных составах включают жирные соли щелочных металлов, аммония и триэтаноламина, и подходящие детергенты включают (а) катионные детергенты, такие как, например, галогениды диметилдиалкиламмония и галогениды алкилпиридиния, (б) анионные детергенты, такие как, например, алкил, арил, олефинсульфонаты, алкил, олефин, эфир и моноглицеридсульфаты, и сульфосукцинаты, (с) неионные детергенты, такие как, например, оксиды жирных аминов, алканоламиды жирных

кислот и сополимеры полиоксиэтилена и полипропилена, (d) амфотерные детергенты, такие как, например, алкил-бета-аминопропионаты, и 2-алкил-имидазолиевые четвертичные аммониевые соли, и (3) их смеси.

Парентеральные составы будут обычно содержать от приблизительно 20 до приблизительно 30% по весу сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла в растворе. Подходящие консерванты и буферы можно применять в данных составах. Чтобы минимизировать или устранить раздражение в месте инъекции, такие композиции могут содержать одно или несколько неионных поверхностно-активных веществ, имеющих гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) от приблизительно 12 до приблизительно 17. Количество поверхностно-активного вещества в данном составе варьируется от приблизительно 5 до приблизительно 15% по весу. Подходящие поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры полиэтиленсорбитана и жирных кислот, такие как моноолеат сорбитана, и высокомолекулярные аддукты этиленоксида с гидрофобным основанием, образованные конденсацией пропиленоксида с пропиленгликолем. Парентеральные составы могут быть представлены в однодозовых или многодозовых запечатанных контейнерах, таких как ампулы и флаконы, и могут храниться в лиофилизированных условиях, требующих только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды, для инъекций, непосредственно перед применением. Растворы для инъекций и суспензии для немедленного приема можно получить из стерильных порошков, гранул и таблеток описанных ранее типов.

Фармацевтическая композиция может представлять собой инъеклируемый состав. Требования к эффективным фармацевтическим носителям для инъеклируемых композиций являются хорошо известными специалистам в данной области техники. См. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (22nd ed.) ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Philadelphia, PA.

Местные составы, включая составы, которые являются пригодными для трансдермального высвобождения лекарственного средства, являются хорошо известными специалистам в данной области техники и являются подходящими в контексте настоящего изобретения для нанесения на кожу. Наносимые местно композиции обычно применяют в виде жидкостей, кремов, паст, лосьонов и гелей. Местное введение включает нанесение на слизистую оболочку рта, которая включает ротовую полость, эпителий ротовой полости, небо, десны и слизистую оболочку носа. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит сепиаптерин и подходящую среду или носитель. Она также может содержать другие компоненты, например, противовоспалительное средство. Носитель может быть жидким, твердым или полутвердым. В вариантах осуществления, композиция представляет собой водный раствор. Альтернативно, композиция может представлять собой дисперсию, эмульсию, гель, лосьон или крем-носитель для различных компонентов. В одном варианте осуществления основной средой является вода или биосовместимый растворитель, который по существу является нейтральным, или который был признан по существу нейтральным. Жидкая среда может содержать другие материалы, такие как

буферы, спирты, глицерин и минеральные масла с различными эмульгаторами или диспергирующими агентами, как известно в данной области, для получения требуемых рН, консистенции и вязкости. Возможно то, что композиции могут быть получены в виде твердых веществ, таких как порошки или гранулы. Твердые вещества можно наносить непосредственно или растворять в воде или биосовместимом растворителе перед применением для получения раствора, который по существу является нейтральным или который признается по существу нейтральным, и который затем может быть нанесен на целевой участок. В вариантах осуществления настоящего изобретения среда для местного нанесения на кожу может включать воду, буферные растворы, различные спирты, гликоли, такие как глицерин, липидные материалы, такие как жирные кислоты, минеральные масла, фосфоглицериды, коллаген, желатин и материалы на основе силикона.

Фармацевтическая композиция может представлять собой аэрозольный состав для введения путем ингаляции. Данные аэрозольные составы можно помещать в приемлемые пропелленты под давлением, такие как дихлордифторметан, пропан, азот и подобные. Их также можно формулировать в виде фармацевтических средств для препаратов без давления, таких как ингалятор или распылитель.

Кроме того, фармацевтическая композиция может представлять собой суппозиторий. Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих, помимо активного ингредиента, такие носители, которые известны в данной области как подходящие.

Твердая лекарственная форма для перорального введения

Составы для перорального применения содержат частицы, содержащие активный ингредиент (ингредиенты) в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, и данные составы являются известными специалисту в данной области техники (например, патенты США №: 5817307, 5824300, 5830456, 5846526, 5882640, 5910304, 6036949, 6036949, 6372218, включенные в настоящее изобретение с помощью ссылки). Эксципиенты могут представлять собой, например, инертные разбавители или наполнители (например, сахарозу, сорбит, сахар, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмалы, включая кукурузный крахмал, карбонат кальция, хлорид натрия, лактозу, фосфат кальция, сульфат кальция или фосфат натрия); гранулирующие агенты и разрыхлители (например, целлюлозные производные, включая микрокристаллическую целлюлозу, крахмалы, включая кукурузный крахмал, кроскармеллозу натрия, альгинаты или альгиновую кислоту); связующие (например, сахарозу, глюкозу, сорбит, камедь, альгиновую кислоту, альгинат натрия, желатин, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, алюмосиликат магния, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, поливинилпирролидон или полиэтиленгликоль); и смазывающие агенты, вещества, способствующие скольжению, антиадгезивы (например, стеарат магния, стеарат цинка, стеариновая кислота, кремнеземы, гидрогенизированные растительные масла или

тальк), и антикомкователи (например, коллоидный диоксид кремния, микрокристаллическую целлюлозу, фосфат трикальция, микрокристаллическую целлюлозу, стеарат магния, бикарбонат натрия, ферроцианид натрия, ферроцианид калия, ферроцианид кальция, фосфат кальция, силикат натрия, коллоидный диоксид кремния, силикат кальция, трисиликат магния, порошковый тальк, алюмосиликат натрия, алюмосиликат калия, алюмосиликат кальция, бентонит, алюмосиликат, стеариновую кислоту, полидиметилсилоксан). Другие фармацевтически приемлемые эксципиенты могут представлять собой красители, ароматизаторы, пластификаторы, увлажнители и буферные агенты. В некоторых вариантах осуществления эксципиенты (например, ароматизирующие вещества) упаковывают с композицией. В некоторых вариантах осуществления эксципиенты (например, ароматизаторы) упаковывают отдельно от композиции (например, комбинируют с композицией перед введением).

Твердые композиции настоящего изобретения может включать покрытие, адаптированное для защиты композиции от нежелательных химических изменений (например, химического разложения перед высвобождением активных веществ). Покрытие можно наносить на твердую лекарственную форму таким же способом, как описано в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (22nd ed.) ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Philadelphia, PA.

Порошки и грануляты можно получить, применяя ингредиенты, упомянутые выше, обычным способом, применяя, например, смеситель, аппарат с псевдооживленным слоем, аппарат для застывания расплава, роторный гранулятор, экструдер/сферонизатор или оборудование для распылительной сушки.

Способы лечения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, например, в перорально переносимой форме, которая содержит терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла сепиаптерина, например, и меньше чем 10% антиоксиданта. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой гранулярный состав, который диспергирован в фармацевтически приемлемом носителе, например, композицию можно смешивать в воде, и она может проглатываться пациентом (например, в течение 5-10 минут). Подходящие составы для применения в настоящем изобретении можно найти в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (22nd ed.) ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Philadelphia, PA. За исключением случаев, когда любой обычный носитель несовместим с активным ингредиентом, предполагается его применение в фармацевтических композициях. Более того, для введения животным (например, человеку) следует понимать, что препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты, как того требуют регулирующие органы.

Фактическая доза композиции настоящего изобретения, вводимая пациенту, может определяться физическими и физиологическими факторами, такими как вес тела, тяжесть состояния, тип заболевания, которое лечат, предыдущие или сопутствующие

терапевтические вмешательства, идиопатия пациента и способ введения. В зависимости от дозировки и пути введения количество введений предпочтительной дозировки и/или эффективного количества может варьироваться в зависимости от реакции субъекта. Врач, ответственный за введение, в любом случае определит концентрацию активного ингредиента (ингредиентов) в композиции и подходящую дозу (дозы) для индивидуального субъекта.

В некоторых вариантах осуществления, пациенты получают 2,5 мг/кг/день, 5 мг/кг/день 10 мг/кг/день 20 мг/кг/день, 40 мг/кг/день, 60 мг/кг/день, или 80 мг/кг/день фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла сепиаптерина. Пациенты могут получать фармацевтическую композицию, содержащую сепиаптерин, один раз в день, два раза в день или три раза в день во время лечения. В некоторых вариантах осуществления пациенты продолжают принимать другие современные лекарственные средства от расстройства, связанного с ВН4 (например, L-допу/карбидопу, 5НТР, мелатонин, ингибиторы МАО, и агонисты дофаминовых рецепторов в соответствии с предписаниями), за исключением добавок ВН4 (если они принимают ВН4). Пациентам может быть запрещено принимать какие-либо лекарственные средства, ингибирующие синтез фолиевой кислоты (например, метотрексат, пеметрексед или триметрексат).

В некоторых вариантах осуществления, пациенты, получающие терапию ВН4 до включения в исследование, проходят период «вымывания» во время скрининга перед введением фармацевтической композиции настоящего изобретения. Пациентам может быть рекомендовано соблюдать постоянную диету в отношении потребления белка и фенилаланина (Phe). Записи о диете могут быть просмотрены квалифицированным диетологом. Концентрации общего Phe за 3-дневный период могут быть рассчитаны диетологом и записаны.

В некоторых вариантах осуществления, пациенты, принимающие ВН4, прекращают введение ВН4 (т.е. вымывание ВН4). Образцы крови для определения концентраций Phe можно получить во время периода вымывания ВН4 за 7, 5, 3 и 1 день до лечения фармацевтической композицией настоящего изобретения или до тех пор, пока уровни Phe в крови не станут >360 мкмоль/л в любой момент времени в период вымывания ВН4. В некоторых вариантах осуществления образец крови перед приемом дозы тестируют на сепиаптерин, Phe, ВН4 и тирозин (Tyr).

Способы получения составов

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию настоящего изобретения можно получить смешением сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла и антиоксиданта с одним или более эксципиентами, например, диспергатором, и одним или более антикомкователями. В некоторых вариантах осуществления, каждый из компонентов композиции пропускают через фильтр исключения размера (например, фильтр, имеющий поры 200 мкм или меньше) перед смешиванием. В некоторых вариантах осуществления антикомкователи смешивают вместе перед добавлением компонентов (например, сепиаптерина, диспергатора и антиоксиданта).

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию получают:

(а) пропуская, по меньшей мере, одного антикомкователя через фильтр исключения размера (например, фильтр с размером пор меньше 200 мкм);

(б) смешением сепиаптерина, антиоксиданта и необязательно диспергатора, по меньшей мере, с одним антикомкователем (например, путем смешения в блендере); и

(с) пропуская комбинации стадии b через фильтр исключения размера (например, фильтр с размером пор меньше 150 мкм).

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один антикомкователь стадии a включает более одного антикомкователя (например, два антикомкователя), которые смешали вместе перед тем, как пропустить через фильтр исключения размера.

ПРИМЕРЫ

Хотя некоторые признаки настоящего изобретения были проиллюстрированы и описаны в настоящем изобретении, многие модификации, замены, изменения и эквиваленты будут очевидны далее для специалистов в данной области техники. Следовательно, следует понимать, что прилагаемая формула изобретения предназначена для охвата всех данных модификаций и изменений, которые подпадают под истинную сущность настоящего изобретения. По существу, следующие примеры представлены для раскрытия различных аспектов настоящего изобретения. Данные примеры представляют индивидуальные варианты осуществления аспектов настоящего изобретения, и специалисту в данной области техники ясно, что можно получить дополнительные примеры, чтобы в равной степени раскрыть аспекты настоящего изобретения.

Пример 1. Получение солей сепиаптерина

Соли и/или сокристаллы сепиаптерина и хлористоводородной кислоты, метансульфоновой кислоты, толуолсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, малоновой кислоты, L-винной кислоты, фумаровой кислоты, гентизиновой кислоты и гликолевой кислоты получали суспендированием сепиаптерина в виде свободного основания и кислоты в ацетоне/воде (9/1, об./об.) или метаноле в течение 2-17 дней.

Соли анализировали ДСК, ТГА, ВЭЖХ, ИК и РПД. Результаты показаны в таблице 15 ниже. ИК спектры показаны на фигурах 1-13.

Таблица 15. Сводка анализов соли и/или сокристалла сепиаптерина

Солевая форма	вес (мг)	ТГА потеря веса (%)	ДСК эндотера (°C, начало)	чистота (%)	Молярное соотношение (ФВ: кислота)	Остаточный растворитель
НСI соль	190,9	3,6	218,3	93,94	1:1,3	Незначительное количество Ацетон
Метансуль	188,0	4,23	182,3	91,14	1:1,0	Незначительн

Солевая форма	вес (мг)	ТГА потеря веса (%)	ДСК эндотера (°С, начало)	чистота (%)	Молярное соотношение (FB: кислота)	Остаточный растворитель
фонат						оо количество MeOH
Никотинат	246,0	1,27	220,4	97,16	1:0,9	нет
Толуолсульфонат	256,4	0,5	190,3, 262,9	96,84	1:1,0	нет
Бензолсульфонат	173,3	1,54	192,7, 206,2	90,20	1:1,0	Незначительное количество MeOH
Сульфат	227,5	2,6	196,5	97,33	1:0,6	нет
Фосфат	235,8	11,2	144,0, 206,8	96,75	1:1,1	нет
Малонат	95,8	3,83	175,1	99,45	TBD	нет
L-Тартрат	232,2	1,14	156,5, 174,6	99,75	1:1,0	Незначительное количество Ацетон
Фумарат	217,3	4,81	77,3, 132,8, 190,1	99,46	1:0,6	Незначительное количество Ацетон
Гентизат	98,1	6,92	83,2, 133,8, 149,0	94,35	1:0,5	нет
Гликолят	135,4	20,15	79,3, 90,0, 132,3, 151,6	99,19	1:0,3	нет

FB=свободное основание

Пример 2. Анализ на стабильность солей и/или сокристаллов сепиаптерина

Стабильность полученных солей и/или сокристаллов анализировали через 1 и 2 недели при 25°C и относительной влажности 60% и 40°C и относительной влажности 75%. Результаты показаны в таблице 16 ниже. Удивительно, но из всех протестированных солей и/или сокристаллов фосфатная соль и/или сокристалл, тартратная соль и/или сокристалл, и никотинатная соль и/или сокристалл были заметно более стабильными, чем другие. Ни одна

из фосфатной, тартратной, никотинатной соли и/или сокристаллов не претерпела изменения формы во время тестирования на стабильность, и каждая из них сохранила чистоту более 97% в течение двух недель исследования. Фактически, тартрат и никотинат сохранили чистоту более 99%.

Таблица 16. Сводка результатов исследования на стабильность

Соль	Момент времени	условия	Изменение формы	чистота (площадь%)	Чистота относительно первоначальной.(%)
Фосфат	Изначально	NA	NA	96,75	NA
	1 неделя	25 °C/60%RH	нет	95,35	98,6
		40 °C/75%RH	нет	95,91	99,1
	2 недели	25 °C/60%RH	нет	95,87	99,1
		40 °C/75%RH	нет	94,50	97,7
L-Тартрат	Изначально	NA	NA	99,75	NA
	1 неделя	25 °C/60%RH	нет	98,61	99,9
		40 °C/75%RH	нет	99,06	99,3
	2 недели	25 °C/60%RH	нет	99,39	99,6
		40 °C/75%RH	нет	99,00	99,3
Гликолят	Изначально	NA	NA	99,19	NA
	1 неделя	25 °C/60%RH	Гликолят и свободное основание	98,93	99,7
		40 °C/75%RH	Гликолят и свободное основание	98,54	99,3
	2 недели	25 °C/60%RH	Гликолят и свободное основание	98,86	99,7
		40 °C/75%RH	Гликолят и свободное основание	98,52	99,3

Соль	Момент времени	условия	Изменение формы	чистота (площадь%)	Чистота относительно первоначальной.(%)
Фумарат	Изначально	NA	NA	99,46	NA
	1 неделя	25 °C/60%RH	нет	99,39	99,9
		40 °C/75%RH	Нет	99,15	99,7
	2 недели	25 °C/60%RH	Фумарат и свободное основание	99,25	99,7
		40 °C/75%RH	Фумарат и свободное основание	98,98	99,5
	Гентизат	Изначально	NA	NA	94,35
1 неделя		25 °C/60%RH	Гентизат и свободное основание	97,66	103,5
		40 °C/75%RH	Гентизат и свободное основание	96,89	102,7
2 недели		25 °C/60%RH	Гентизат и свободное основание	97,00	102,8
		40 °C/75%RH	Гентизат и свободное основание	93,37	102,1
Малонат		Изначально	NA	NA	99,45
	1 неделя	25 °C/60%RH	Малонат и свободное основание	99,39	99,9

Соль	Момент времени	условия	Изменение формы	чистота (площадь%)	Чистота относительно первоначальной.(%)
	2 недели	40 °C/75%RH	Малонат и свободное основание	99,14	99,7
		25 °C/60%RH	Малонат и свободное основание	99,23	99,8
		40 °C/75%RH	Малонат и свободное основание	97,81	98,3
HCl	Изначально	NA	NA	93,94	NA
	1 неделя	25 °C/60%RH	нет	97,19	103,5
		40 °C/75%RH	нет	89,25	95,0
	2 недели	25 °C/60%RH	нет	91,84	97,8
		40 °C/75%RH	нет	84,16	89,6
Метансульфонат	Изначально	NA	NA	91,14	NA
	1 неделя	25 °C/60%RH	нет	95,26	104,5
		40 °C/75%RH	нет	88,68	97,3
	2 недели	25 °C/60%RH	нет	91,95	100,9
		40 °C/75%RH	нет	85,97	94,3
Никотинат	Изначально	NA	NA	97,16	NA
	1 неделя	25 °C/60%RH	нет	97,43	100,3
		40 °C/75%RH	нет	97,30	100,2
	2 недели	25 °C/60%RH	нет	97,45	100,3
		40 °C/75%RH	нет	97,41	100,3
Толуолсу	Изначально	NA	NA	96,84	NA

Соль	Момент времени	условия	Изменение формы	чистота (площадь%)	Чистота относительно первоначальной.(%)
льфонат	1 неделя	25 °C/60%RH	нет	94,19	97,3
		40 °C/75%RH	нет	89,11	92,0
	2 недели	25 °C/60%RH	нет	91,40	94,4
		40 °C/75%RH	нет	88,12	91,0
Бензолсульфонат	Изначально	NA	NA	90,20	NA
	1 неделя	25 °C/60%RH	нет	90,68	100,5
		40 °C/75%RH	нет	82,63	91,6
	2 недели	25 °C/60%RH	нет	86,37	95,8
		40 °C/75%RH	нет	82,65	91,6
Сульфат	Изначально	NA	NA	97,33	NA
	1 неделя	25 °C/60%RH	нет	95,22	97,8
		40 °C/75%RH	нет	89,44	91,9
	2 недели	25 °C/60%RH	нет	93,46	96,0
		40 °C/75%RH	нет	88,20	90,6

NA=не предусмотрено; RH=относительная влажность

Пример 3. Растворимость и диспропорционирование различных солей и/или сокристаллов сепиаптерина

Кинетическую растворимость оценивали для никотинатной, фосфатной, L-тарtratной и фумаратной солей и/или сокристаллов сепиаптерина в воде и смеси для перорального приема Medisca. Порошковую рентгеновскую дифракцию (РПД) проводили для остаточных твердых частиц для выявления изменения формы/диспропорционирования. Твердые частицы суспендировали в среде с целевой концентрацией ~ 7 мг/мл (рассчитано по свободному основанию). Суспензии перемешивали на вращающемся инкубаторе при 25 об/мин в течение 1, 4 и 24 часов. В каждый момент времени пипеткой отбирали 1 мл суспензии для центрифугирования при 10000 об/мин (2 мин) и фильтрации через мембрану 0,45 мкм для получения супернатанта для тестов на растворимость по ВЭЖХ и pH, остаточные твердые вещества анализировали РПД. Результаты растворимости представлены в таблицах 17-20.

Таблица 17. Сводка по растворимости никотинатной соли и/или сокристалла

Среда	Момент времени (ч)	Темп. (°С)	Растворимость (мг/мл)*	Чистота (площадь%) [#]	Наблюдение	Изменение формы	pH	
вода	1	RT	1,5	98,97		Мутный	Да	2,1
	4		2,3	99,04		Мутный	Да	2,1
	24		1,8	96,54		Мутный	Да	2,1
Смесь для перорального приема Medisca	1		2,6	99,76		Мутный	Да	3,1
	4		3,1	99,60		Мутный	Да	3,1
	24		3,5	97,00		Мутный	Да	3,1

*: Рассчитан, применяя свободное основание.

[#]: Избыточное количество образца соли дозировали для измерения растворимости, что может привести к обогащению примесями в супернатанте, поэтому данные о чистоте приведены только для справки.

Таблица 18. Сводка по растворимости фосфатной соли и/или сокристалла

Среда	Момент времени (ч)	Темп. (°С)	Растворимость (мг/мл)*	Чистота (площадь%) [#]	Наблюдение	Изменение формы	pH
вода	1	RT	1,7	89,92	Мутный	Да	2,1
	4		2,0	89,52	Мутный	Да	2,1
	24		1,9	82,64	Мутный	Да	2,1
Смесь для перорального	1		2,5	99,23	Мутный	Да**	3,1
	4		3,2	98,95	Мутный	Да**	3,1

Среда	Момент времени (ч)	Темп. (°С)	Растворимость (мг/мл)*	Чистота (площадь %) [#]	Наблюдение	Изменение формы	pH
приема Medisca	24		2,1	87,63	Мутный	Да**	3,1

*: рассчитан, применяя свободное основание.

** : низкая кристалличность.

[#]: Избыточное количество образца соли дозировали для измерения растворимости, что может привести к обогащению примесями в супернатанте, поэтому данные о чистоте приведены только для справки.

Таблица 19. Сводка по растворимости L-тарtratной соли и/или сокристалла

Среда	Момент времени (ч)	Темп. (°С)	Растворимость (мг/мл)*	Чистота (площадь %) [#]	Наблюдение	Изменение формы	pH
вода	1	RT	1,6	99,34	Мутный	Да	2,5
	4		1,8	99,07	Мутный	Да	2,5
	24		1,8	95,61	Мутный	Да	2,5
Смесь для перорального приема Medisca	1		2,0	99,68	Мутный	Да	3,3
	4		2,5	99,54	Мутный	Да	3,3
	24		3,2	95,67	Мутный	Да	3,3

*: Рассчитан, применяя свободное основание.

[#]: Избыточное количество образца соли дозировали для измерения растворимости, что может привести к обогащению примесями в супернатанте, поэтому данные о чистоте приведены только для справки.

Таблица 20. Сводка по растворимости fumarатной соли и/или сокристалла

Среда	Момент времени (ч)	Темп. (°С)	Растворимость (мг/мл)*	Чистота (площадь %) [#]	Наблюдение	Изменение формы	pH
вода	1	RT	1,2	98,39	Мутный	Нет	3,1
	4		1,4	98,19	Мутный	Нет	3,1
	24		1,5	95,43	Мутный	Нет	3,1

Среда	Момент времени (ч)	Темп. (°С)	Растворимость (мг/мл)*	Чистота (площадь%) [#]	Наблюдение	Изменение формы	pH
Смесь для перорального приема Medisca	1		2,2	99,74	Мутный	Нет**	4,0
	4		3,1	99,60	Мутный	Нет**	4,0
	24		2,9	96,54	Мутный	Нет**	4,0

*: Рассчитан, применяя свободное основание.

** : низкая кристалличность

[#]: Избыточное количество образца соли дозировали для измерения растворимости, что может привести к обогащению примесями в супернатанте, поэтому данные о чистоте приведены только для справки.

Результаты: для никотинатной, фосфатной и L-тарtratной солей и/или сокристаллов, остаточные твердые вещества превращаются в свободное основание в воде и смеси для перорального приема Medisca через 1 час. Для фумаратной соли и/или сокристалла не наблюдали изменения формы остаточных твердых веществ в воде, в то время как кристалличность остаточных твердых веществ уменьшалась через 1 час в смеси для перорального приема Medisca. Удивительно, но из двенадцати различных изученных форм солей и/или сокристаллов фумаратная соль и/или сокристалл была единственной солью и/или сокристаллом, у которых была обнаружена высокая стабильность в исследовании на стабильность твердой формы примера 2, и не было обнаружено никаких свидетельств диспропорционирования в исследовании на диспропорционирование.

Другие варианты осуществления

Хотя настоящее изобретение описано в связи с его конкретными вариантами осуществления, следует понимать, что оно допускает дальнейшие модификации, и данная заявка предназначена для охвата любых вариаций, применений или адаптаций настоящего изобретения, следуя, в целом, принципам настоящего изобретения и включая такие отклонения от настоящего изобретения, которые входят в известную или обычную практику в области техники, к которой относится настоящее изобретение, и могут быть применены к существенным признакам, изложенным в настоящем изобретении выше.

Настоящее изобретение охватывает следующие аспекты:

1. Фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина, где фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл представляет собой метансульфонатную соль и/или сокристалл, никотинатную соль и/или сокристалл, толуолсульфонатную соль и/или сокристалл, бензолсульфонатную соль и/или сокристалл, сульфатную соль и/или сокристалл, фосфатную соль и/или сокристалл, малонатную соль и/или сокристалл, тарtratную соль и/или сокристалл, фумаратную соль и/или сокристалл, гентизатную соль и/или сокристалл или гликолятную соль и/или сокристалл.

и/или сокристалл.

16. Фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл по любому из пунктов 1-15, где соль и/или сокристалл является кристаллическим.

17. Фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл по п. 16, содержащая меньше чем 40% по весу аморфного соединения.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль и/или сокристалл по любому из пунктов 1-17 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

19. Способ лечения расстройства, связанного с тетрагидробиоптеринем, у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по любому из пунктов 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

20. Способ по п. 19, где расстройство, связанное с тетрагидробиоптеринем, представляет собой фенилкетонурию или дефицит тетрагидробиоптерина.

21. Способ повышения уровней тетрагидробиоптерина у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по любому из пунктов 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

22. Способ снижения уровней фенилаланина у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по любому из пунктов 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

23. Способ увеличения активности фенилаланингидроксилазы у субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по любому из пунктов 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

24. Способ лечения фенилкетонурии у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по любому из пунктов 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

25. Способ повышения уровней серотонина у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по любому из пунктов 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

26. Способ увеличения активности триптофангидроксилазы у субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по любому из пунктов 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

27. Способ повышения уровней дофамина у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по любому из пунктов 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

28. Способ увеличения активности тирозингидроксилазы у субъекта, где способ

включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по любому из пунктов 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

29. Способ увеличения активности синтазы оксида азота у субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по любому из пунктов 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

30. Способ увеличения активности алкилглицеринмонооксигеназы у субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по любому из пунктов 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

31. Способ по любому из пунктов 19-30, где эффективное количество фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по любому из пунктов 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18 включает количество, достаточное для повышения уровня тетрагидробиоптерина в плазме субъекта, по меньшей мере, в два раза по сравнению с уровнем тетрагидробиоптерина перед введением.

32. Способ по любому из пунктов 19-30, где эффективное количество фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по любому из пунктов 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18 включает количество, достаточное для увеличения уровня тетрагидробиоптерина в СМЖ и/или мозге субъекта, по меньшей мере, в два раза по сравнению с уровнем тетрагидробиоптерина перед введением.

33. Способ повышения уровня гомованиловой кислоты и/или 5-гидроксииндолуксусной кислоты у субъекта, где способ включает введение эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по любому из пунктов 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

34. Способ по п. 33, где повышают уровень гомованиловой кислоты и/или 5-гидроксииндолуксусной кислоты в СМЖ субъекта.

35. Способ по п. 33 или 34, где уровень гомованиловой кислоты и/или 5-гидроксииндолуксусной кислоты у субъекта повышают, по меньшей мере, на 100% по сравнению с уровнем до введения.

36. Способ по любому из пунктов 19-35, где субъект представляет собой человека.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл сепиаптерина, где фармацевтически приемлемая соль и/или сокристалл представляет собой метансульфонатную соль и/или сокристалл, никотинатную соль и/или сокристалл, толуолсульфонатную соль и/или сокристалл, бензолсульфонатную соль и/или сокристалл, сульфатную соль и/или сокристалл, фосфатную соль и/или сокристалл, малонатную соль и/или сокристалл, тартратную соль и/или сокристалл, фумаратную соль и/или сокристалл, гентизатную соль и/или сокристалл или гликолятную соль и/или сокристалл.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль и/или сокристалл по пункту 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

3. Способ лечения расстройства, связанного с тетрагидробиоптеринем, у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по пункту 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

4. Способ повышения уровней тетрагидробиоптерина у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по пункту 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

5. Способ снижения уровней фенилаланина у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по пункту 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

6. Способ увеличения активности фенилаланингидроксилазы у субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по пункту 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

7. Способ лечения фенилкетонурии у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по пункту 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

8. Способ повышения уровней серотонина у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по пункту 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

9. Способ увеличения активности триптофангидроксилазы у субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по пункту 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

10. Способ повышения уровней дофамина у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по пункту 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

11. Способ увеличения активности тирозингидроксилазы у субъекта, где способ

включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по пункту 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

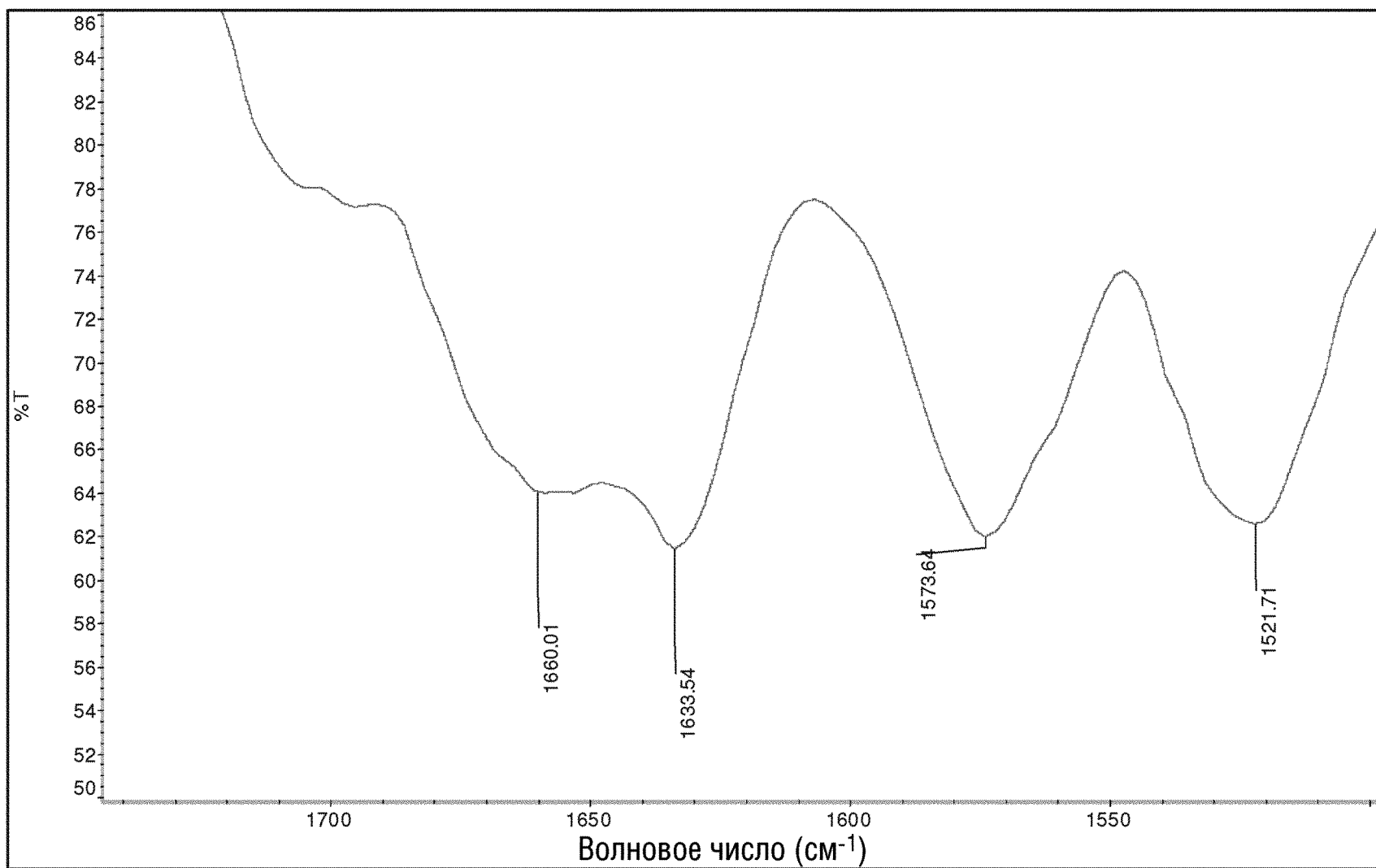
12. Способ увеличения активности синтазы оксида азота у субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по пункту 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

13. Способ увеличения активности алкилглицеринмонооксигеназы у субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по пункту 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

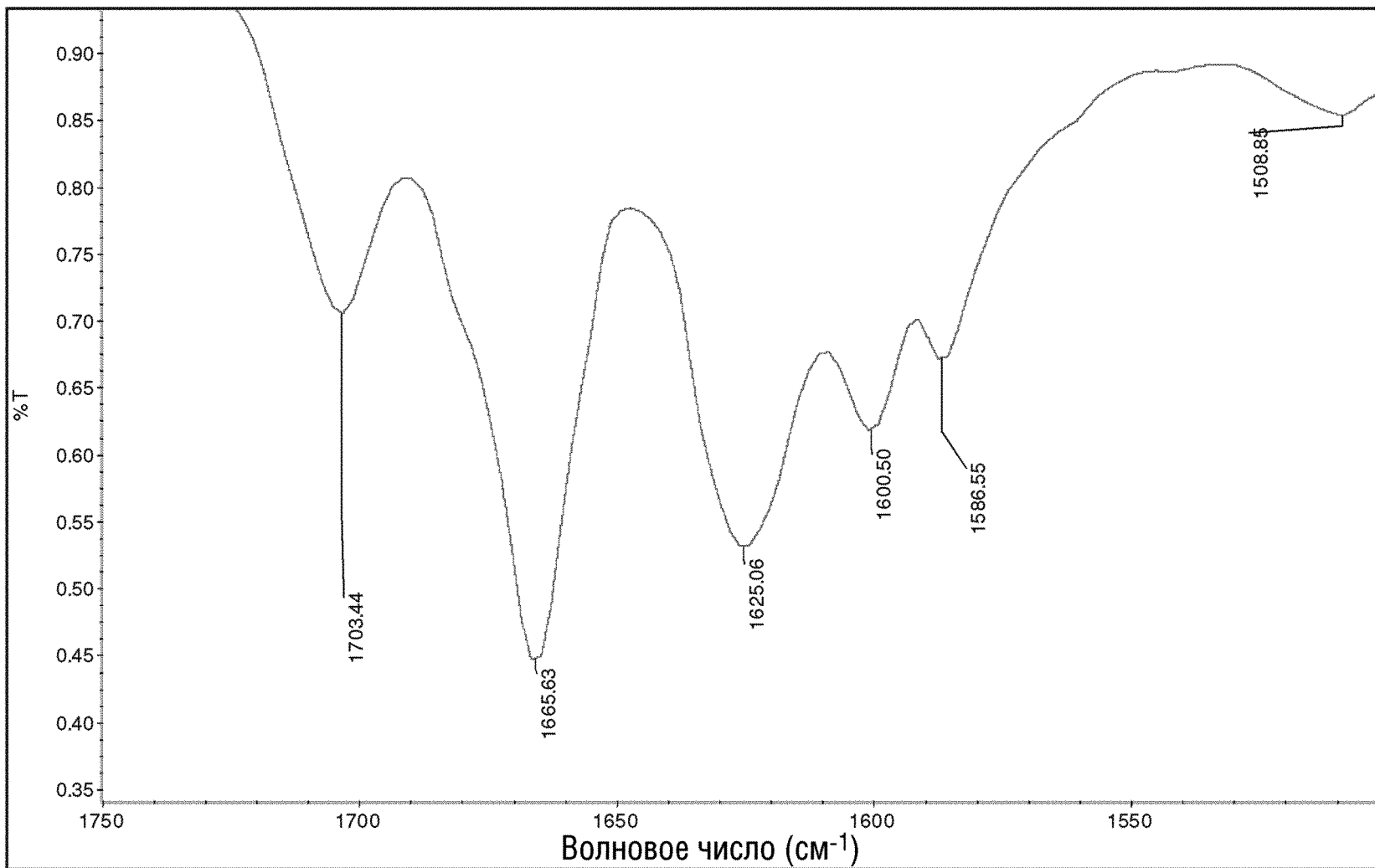
14. Способ повышения уровня гомованиловой кислоты и/или 5-гидроксииндолуксусной кислоты у субъекта, где способ включает введение эффективного количества фармацевтически приемлемой соли и/или сокристалла по пункту 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

По доверенности

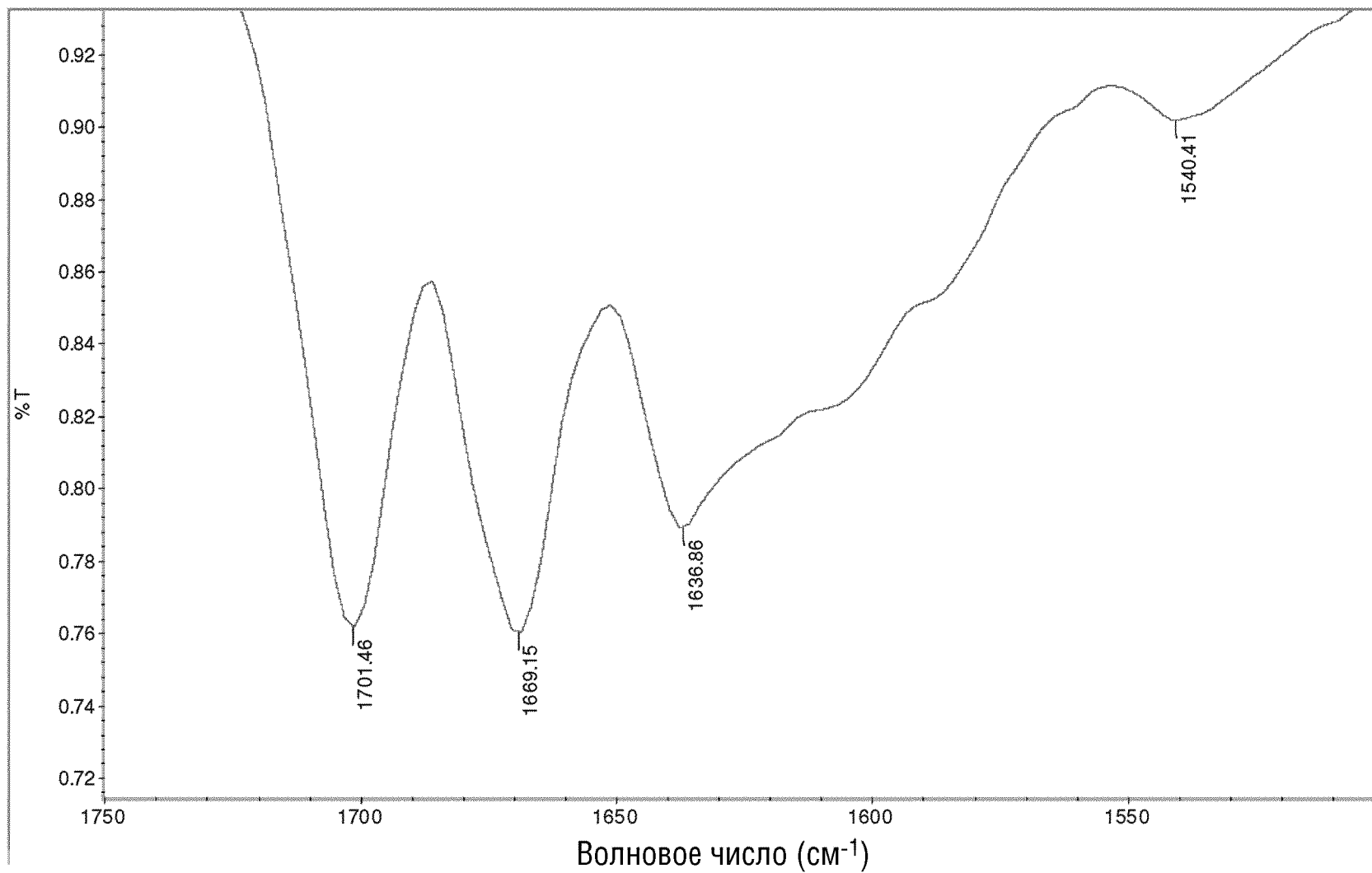
ФИГ.1



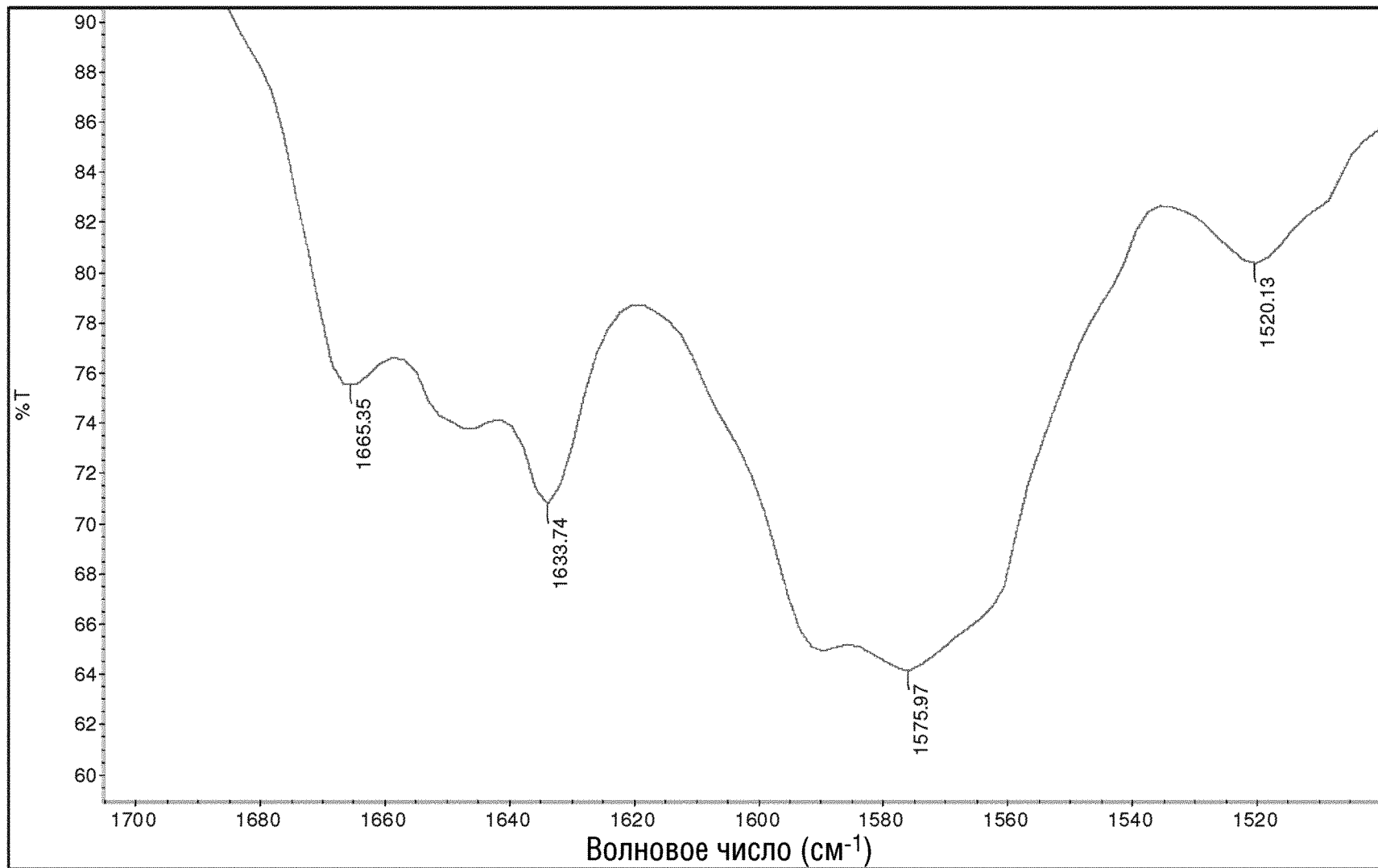
ФИГ.2



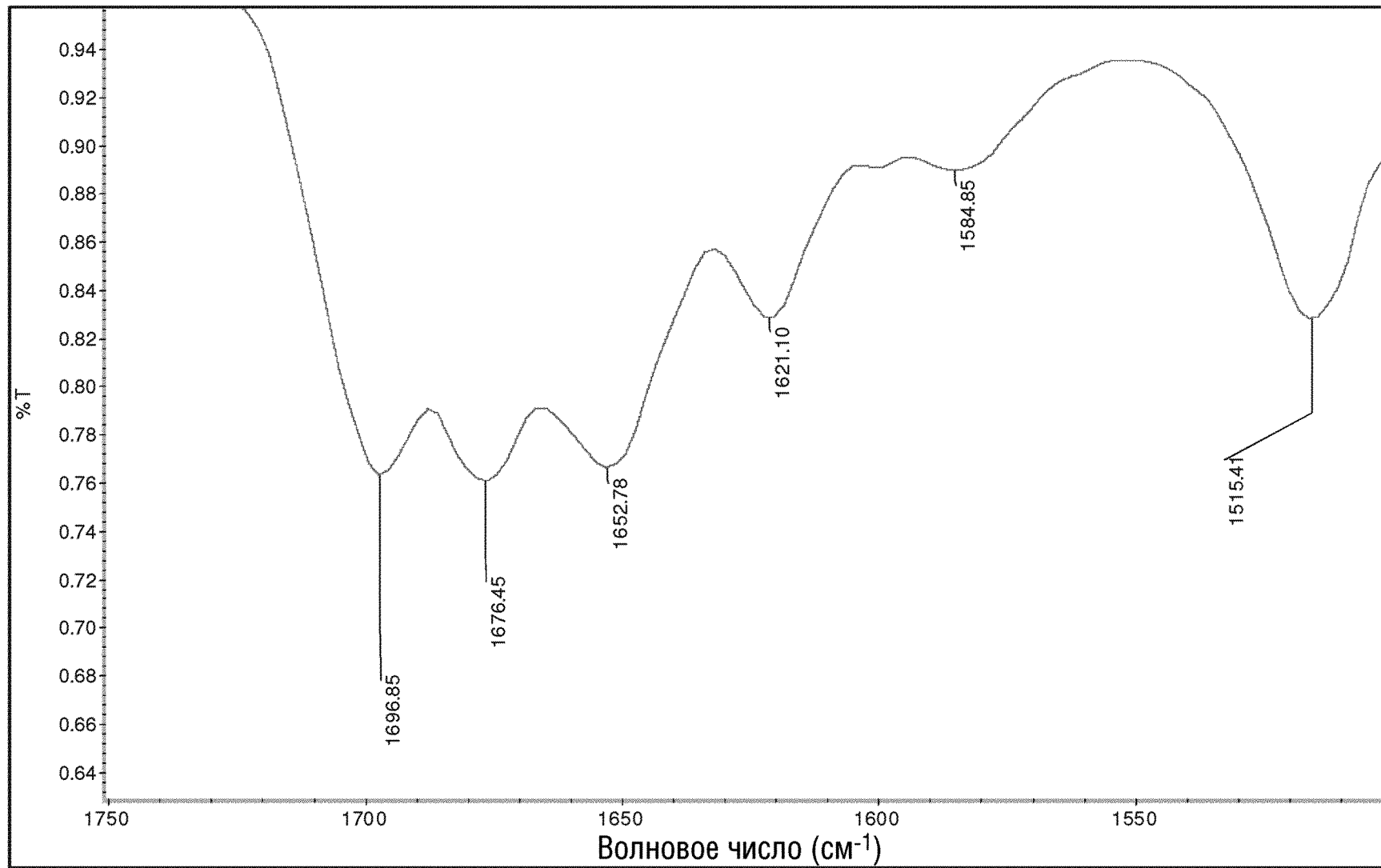
ФИГ.3



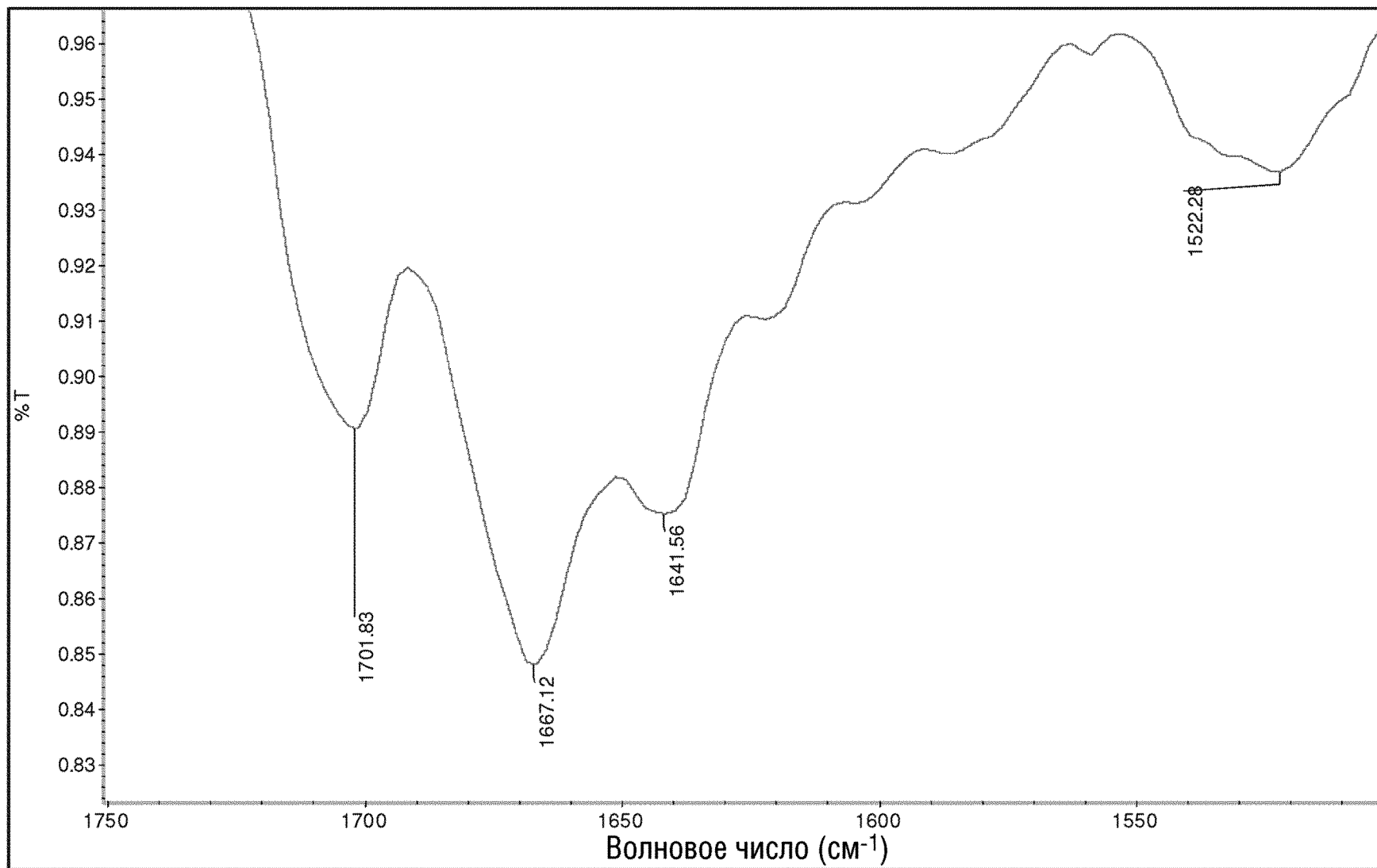
ФИГ.4



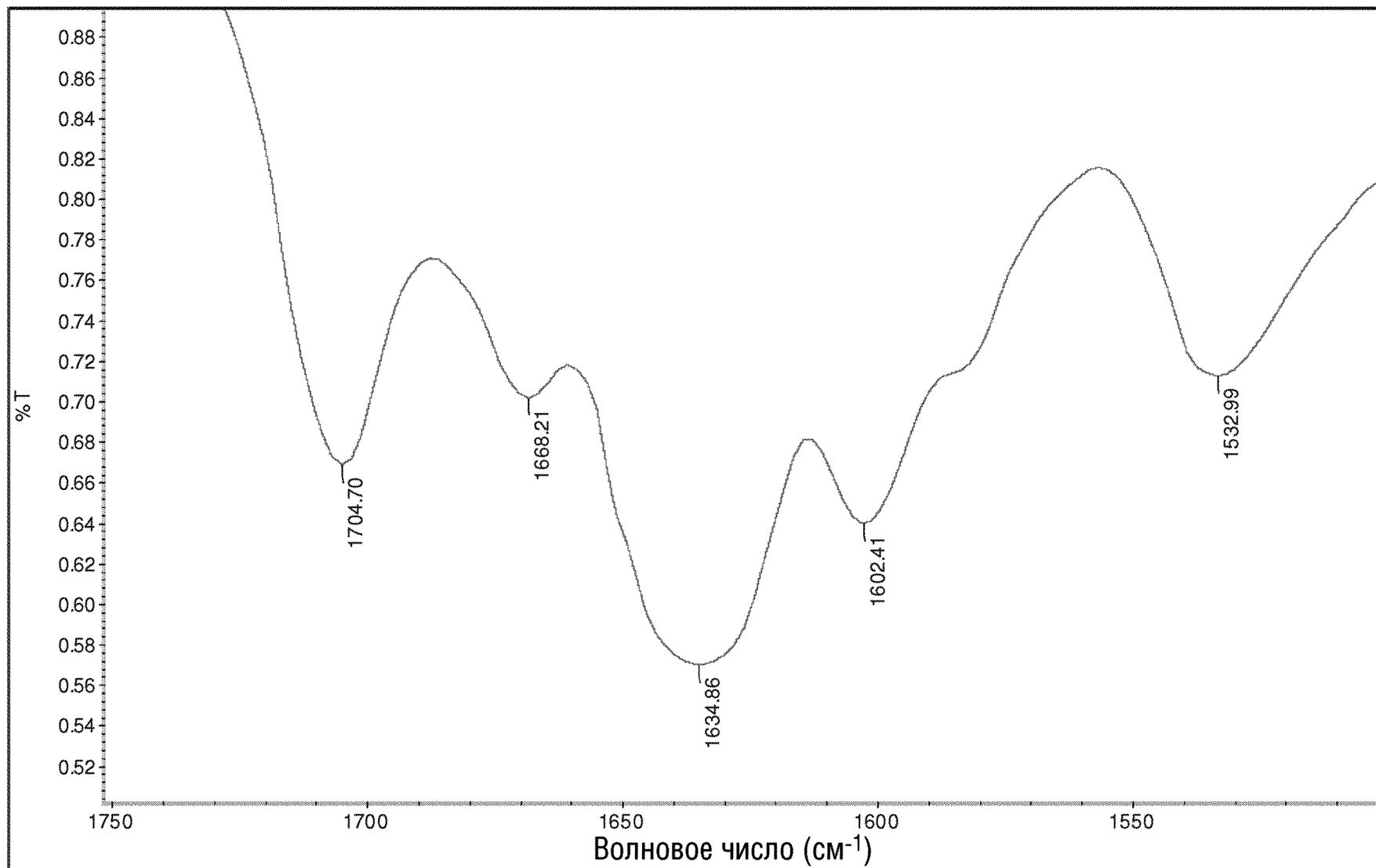
ФИГ.5



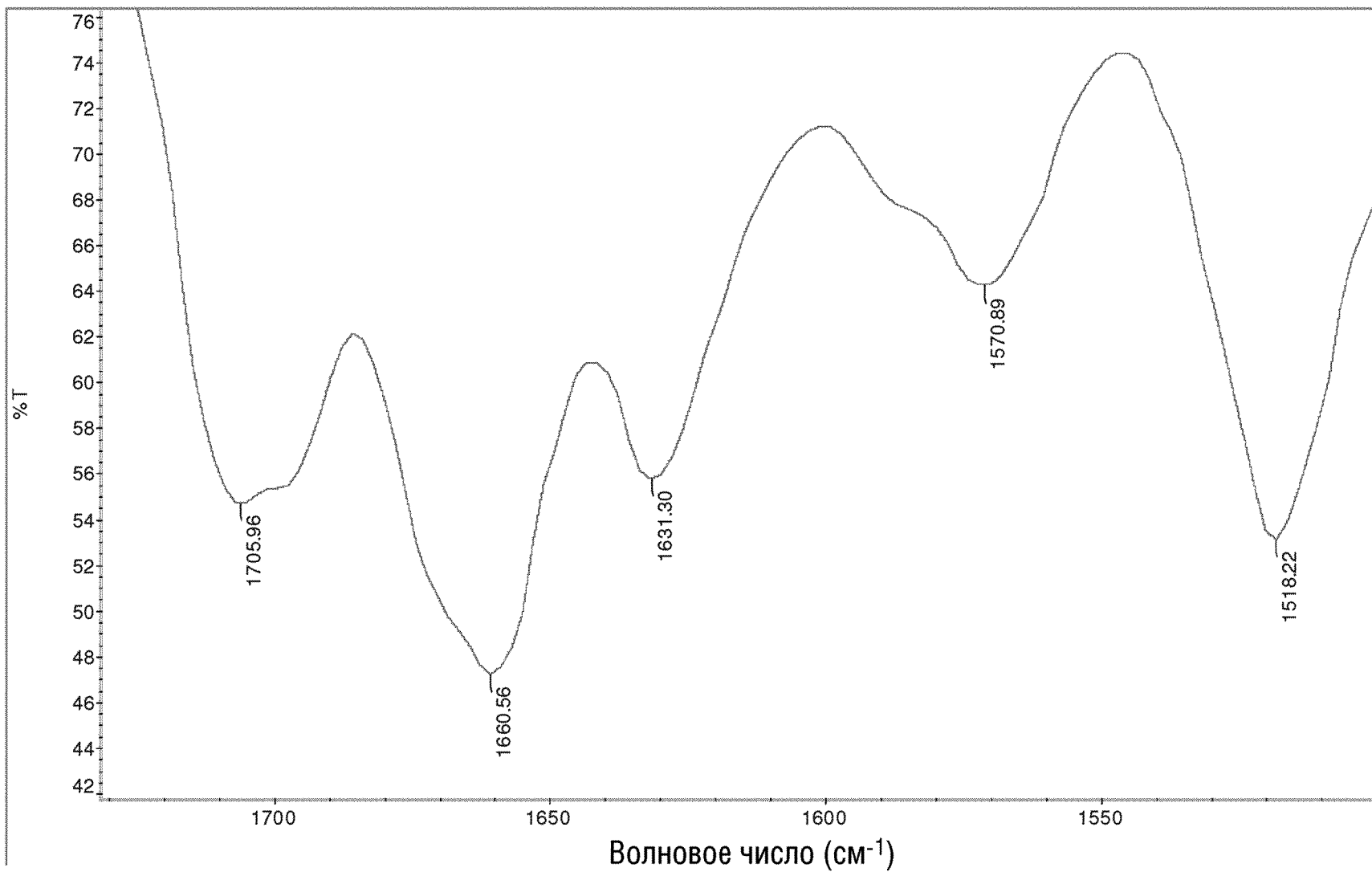
ФИГ.6



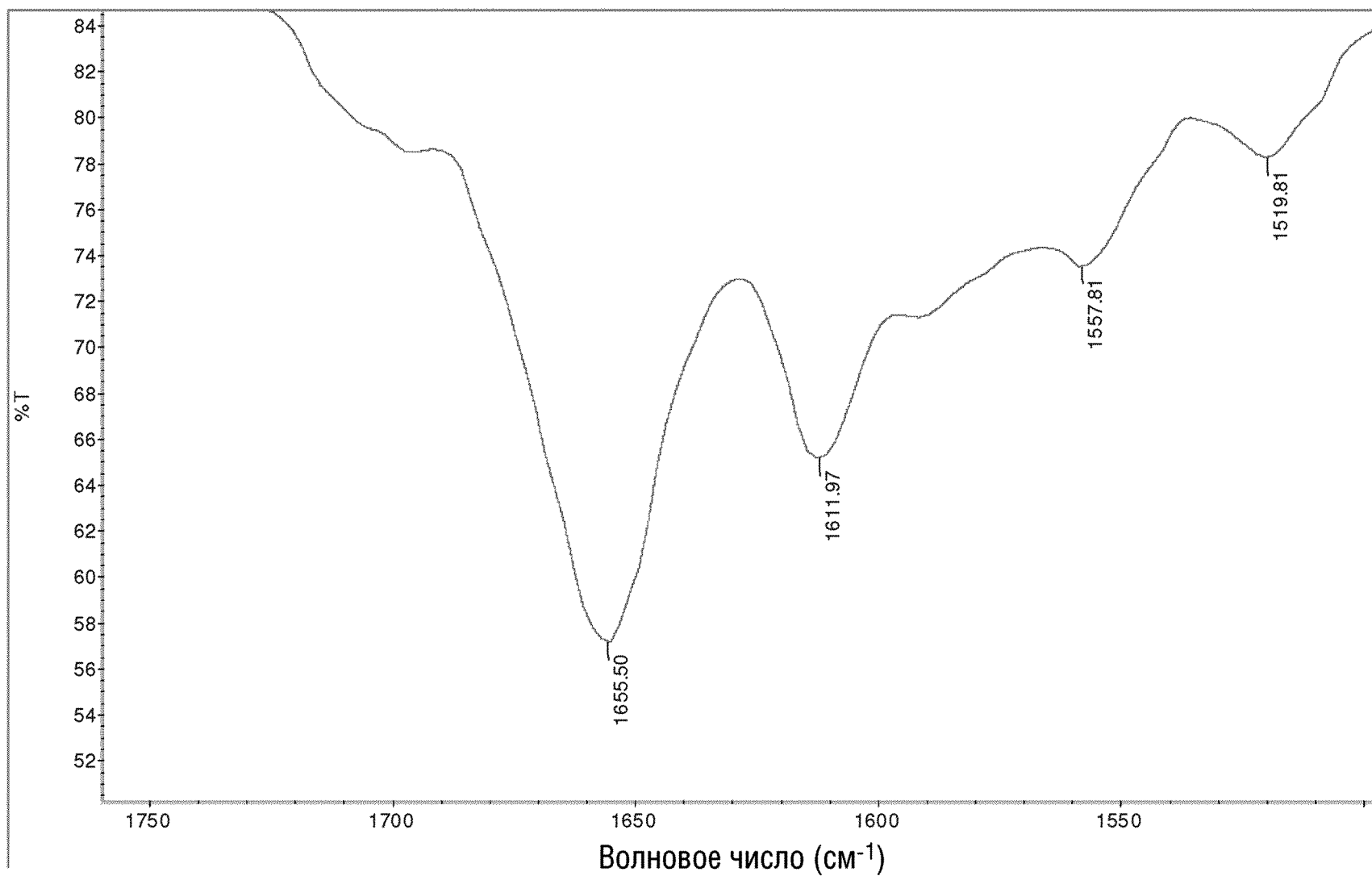
ФИГ.7



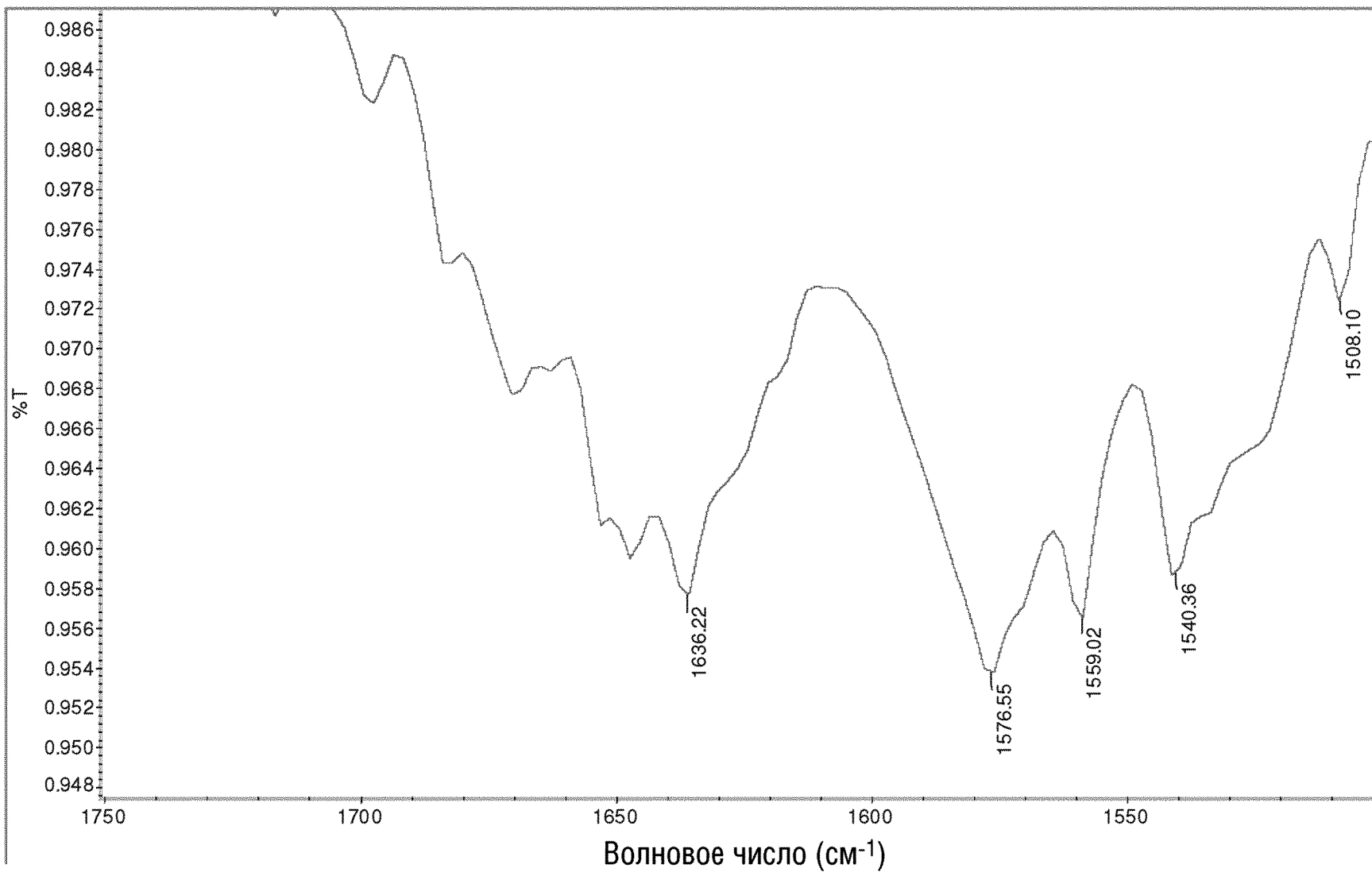
ФИГ.8



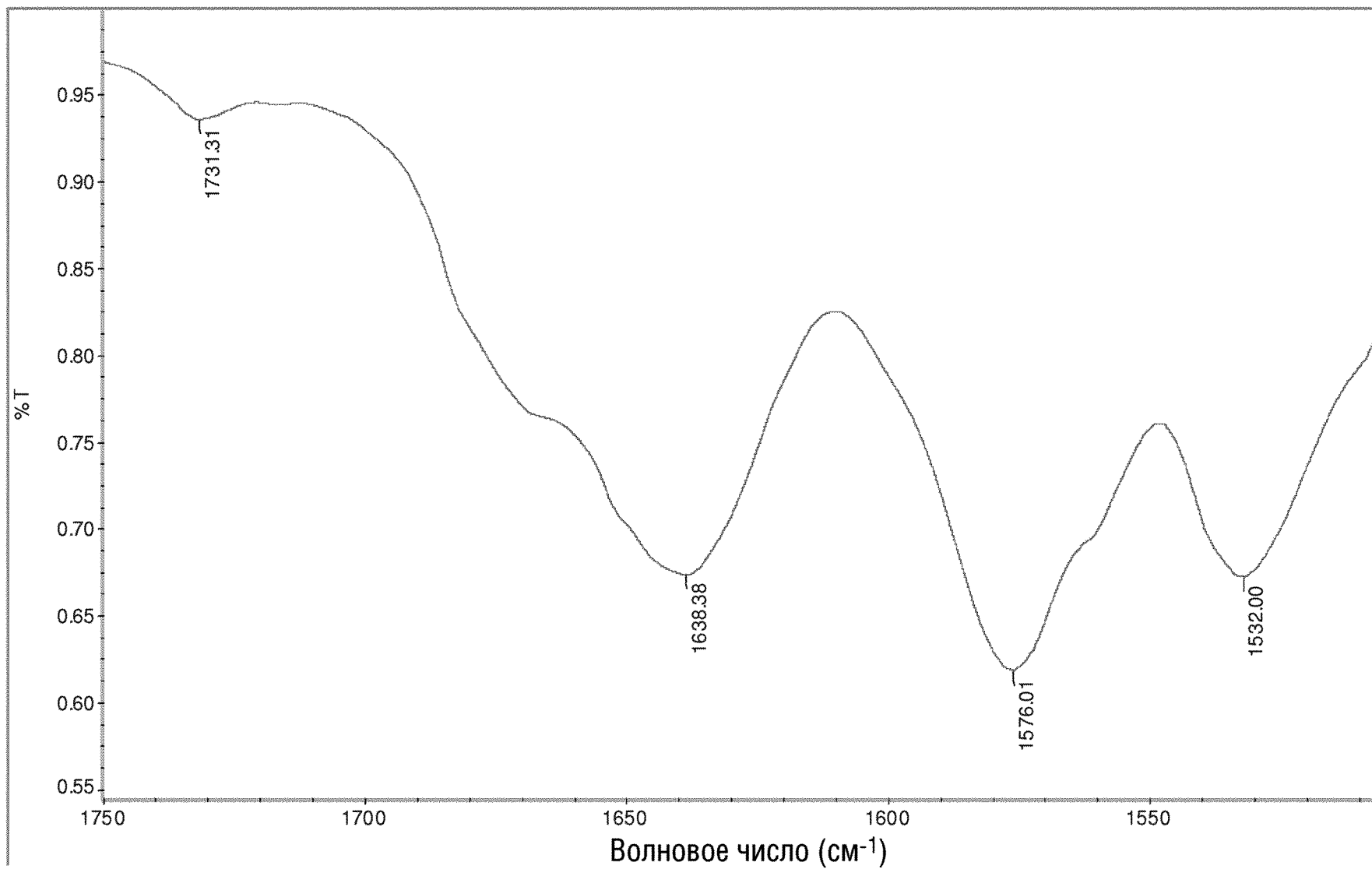
ФИГ.9



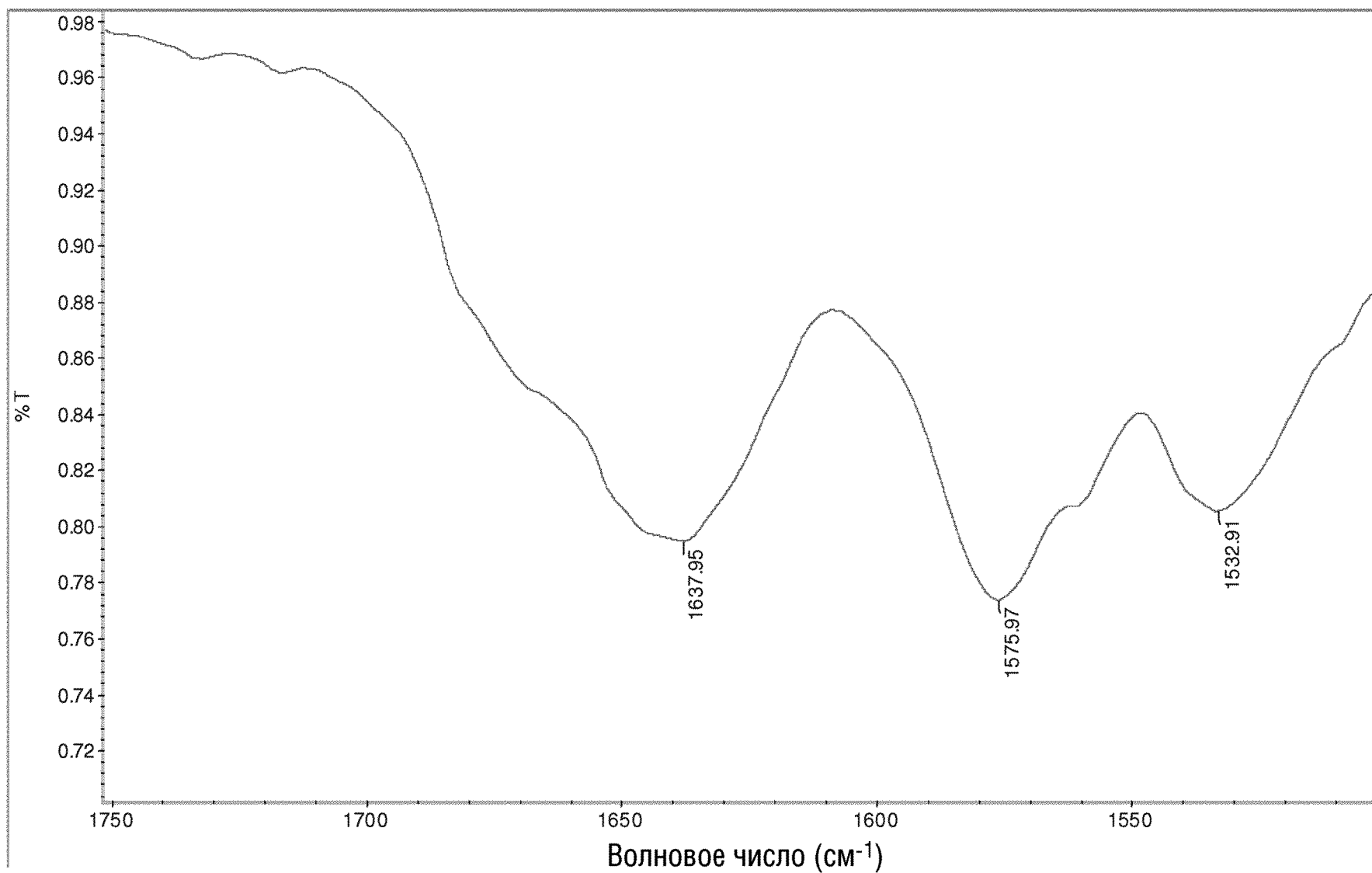
ФИГ.10



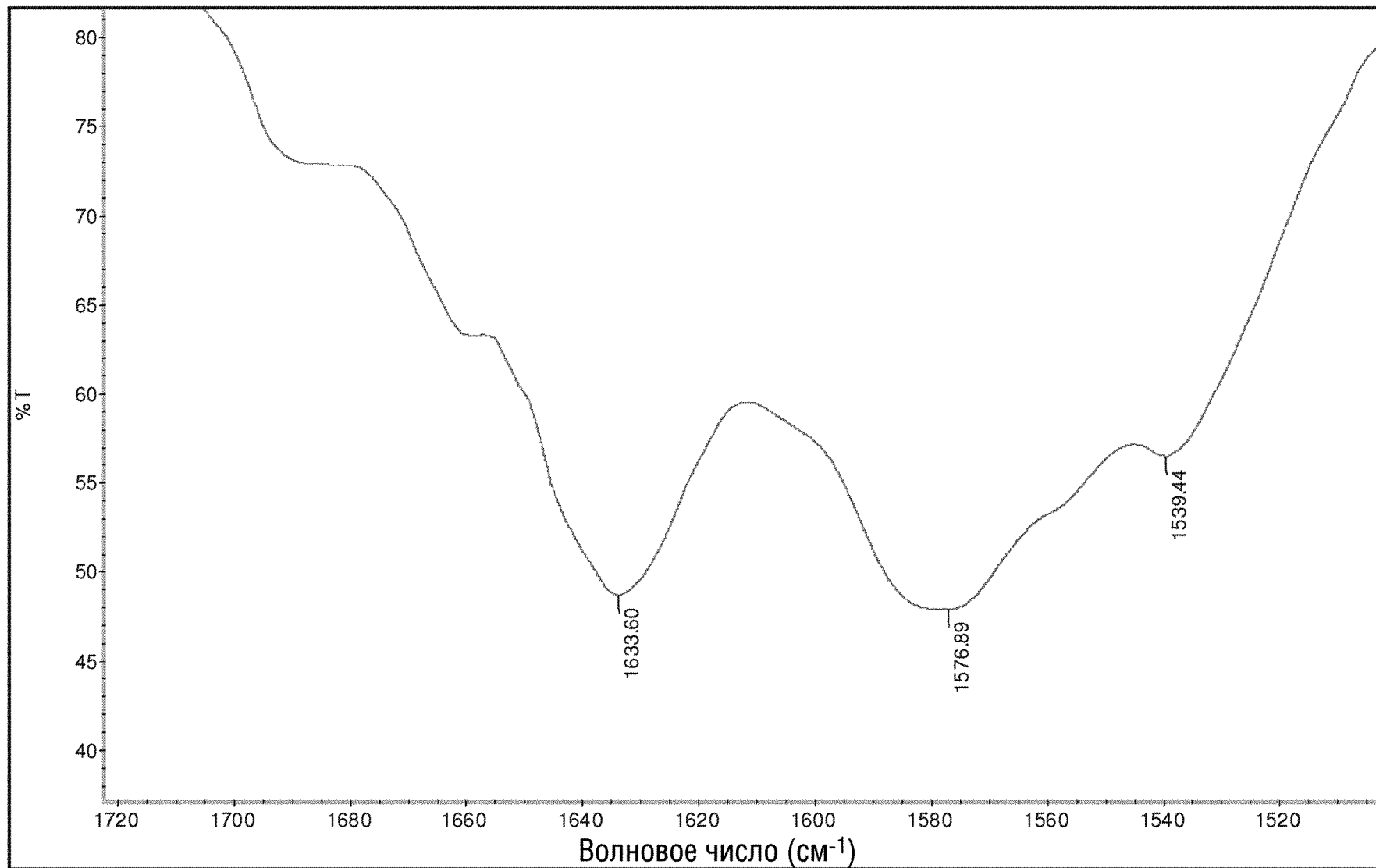
ФИГ.11



ФИГ.12



ФИГ.13



ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202390348**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:***C07D 475/04 (2006.01)**A61K 31/519 (2006.01)**A61P 25/00 (2006.01)*

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

C07D 475/04, A61K 31/519, A61P 25/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, ЕАПАТИС, EPOQUE Net, Reaxys, Google**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X, P	WO 2018/102315 A1 (CENSA PHARMACEUTICALS INC) 07.06.2018, реферат, страницы 1-9, пункты 43, 45-52 формулы	1-14
X, P	WO 2019/046849 A1 (CENSA PHARMACEUTICALS INC) 07.03.2019, реферат, страницы 1-24, пункты 1, 26-46, 54-59 формулы	1-14
X A	US 2018/0078557 A1 (HIROYUKI HASEGAWA) 22.03.2018, реферат, параграфы [0001], [0068], [0070], пункт 1 формулы	1-4 5-14
X A	US 9181254 B2 (SHIRATORI PHARMACEUTICAL CO., LTD) 10.11.2015 пункт 1 формулы, параграф [0034]	1 2-14
A	BASTIN Richard J. et al. Salt selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities. Organic Process Research & Development, 2000, vol.4, p.427-435, реферат, таблица 1, страницы 428-429	1-14
A	DUGGIRALA Naga K et al. Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines. Chem.Commun., 2016, vol.52, p.640-655, stage 3	1-14
A	US 2013/0237543 A1 (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC) 12.09.2013, параграфы [0008], [0210]	1-14

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

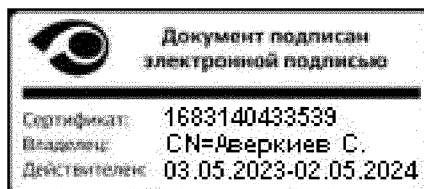
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 27 июня 2023 (27.06.2023)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев