

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 047419

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.07.18

(21) Номер заявки

202290971

(22) Дата подачи заявки

2020.09.25

(51) Int. Cl. A61K 31/519 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРФЕНИЛАЛАНИНЕМИИ

(31) 62/905,720

(32) 2019.09.25

(33) US

(43) 2022.08.01

(86) PCT/US2020/052871

(87) WO 2021/062264 2021.04.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ПиТиСи ТЕРАПЬЮТИКС ЭмПи,

ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Смит Нейл (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) CURTIUS H. CH ET AL.: "Atypical phenylketonuria due to tetrahydrobiopterin deficiency. Diagnosis and treatment with tetrahydrobiopterin, dihydrobiopterin and sepiapterin", CLINICA CHIMICA ACTA, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 93, no. 2, 16 April 1979 (1979-04-16), pages 251-262, XP024785714, ISSN: 0009-8981, DOI: 10.1016/0009-8981(79)90097-4 [retrieved on 1979-04-16], Summary; Fig. 2, 3; p. 258, 1st full par.; p. 260, 2nd full par.

WO-A1-2019046849

SMITH NEIL ET AL.: "Phase I clinical evaluation of CNSA-001 (sepiapterin), a novel pharmacological treatment for phenylketonuria and tetrahydrobiopterin deficiencies, in healthy volunteers", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 126, no. 4, 10 February 2019 (2019-02-10), pages 406-412, XP085697597, ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/J.YMGME.2019.02.001, the whole document

(57) Изобретение относится к способам снижения концентрации фенилаланина в крови у субъекта путем введения сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли.

047419 B1

047419 B1

047419 B1

### Уровень техники изобретения

Фенилкетонурия (ФКУ) представляет собой врожденное нарушение обмена веществ, вызываемое преимущественно мутациями в гене фенилаланингидроксилазы (ФАГ). Генные мутации ФАГ приводят к снижению каталитической активности, что приводит к гиперфенилаланинемии (ГФА). Существует множество различных мутаций в гене ФАГ (>400), что приводит к фенотипическим вариациям количества продуцируемого фермента и/или активности фермента. Субъекты с тяжелыми формами ФКУ имеют полное отсутствие или глубокий дефицит активности фермента ФАГ и, как правило, имеют очень высокий уровень фенилаланина (Phe) в крови (>1200 мкмоль/л). Частичный дефицит активности ФАГ приводит к более низкой степени повышения уровня фенилаланина в крови, например примерно 360-1200 мкмоль/л. Высокие уровни фенилаланина токсичны для мозга. Если не лечить, может возникнуть тяжелая и необратимая умственная отсталость. С почти всеобщим внедрением скрининга новорожденных ФКУ диагностируется при рождении. Это было описано во всех этнических группах и, по оценкам, встречается примерно у 1 из каждых 10000 рождающихся.

В настоящее время не существует терапии ФКУ. Стартовая терапия состоит из быстрого введения диеты с ограничением фенилаланина, дополненного специально разработанными продуктами лечебного питания. Соблюдение ограничительной диеты может быть затруднено для детей старшего возраста, подростков и взрослых. Введение добавки тетрагидробиоптерина (BH4) продемонстрировало клинически значимое снижение концентрации фенилаланина в плазме примерно у 30% пациентов с ФКУ. BH4 является важным кофактором ФАГ при превращении Phe в тирозин (Tyr). Было показано, что увеличение внутриклеточного BH4 в результате введения BH4 улучшает функцию ФАГ, что приводит к снижению уровня фенилаланина в плазме. Kuvan® (сапроптерина дигидрохлорид), синтетический препарат BH4, является одобренным лекарственным средством в нескольких странах, которое используется для лечения гиперфенилаланинемии (ГФА) у тетрагидробиоптерин-чувствительных взрослых и детей с ФКУ. Однако контроль с помощью диеты с ограничением фенилаланина и/или добавок BH4 является неоптимальным, поскольку у большинства пациентов сохраняются повышенные концентрации фенилаланина в плазме крови. Другой способ лечения ФКУ, пегвалиаза-rqrz, одобренный только для взрослых пациентов, включает введение фермента, метаболизирующего фенилаланин, путем ежедневных инъекций; однако этот способ имеет возможные осложнения из-за анафилаксии и других побочных эффектов, и у многих пациентов сохраняется повышенный уровень фенилаланина, несмотря на лечение. Соответственно, существует потребность в дополнительных способах лечения ФКУ.

### Сущность изобретения

Изобретение относится к способам снижения концентрации фенилаланина в крови у субъектов, нуждающихся в этом, путем введения сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли. Авторы изобретения обнаружили, что сепиаптерин эффективно снижает концентрацию фенилаланина в крови. В частности, авторы изобретения обнаружили, что сепиаптерин эффективен для снижения концентрации фенилаланина в крови до уровней, сходных с таковыми у здоровых субъектов, и/или для снижения концентрации фенилаланина в крови у субъектов, которые не ответили на предшествующее лечение сапроптерина дигидрохлоридом и/или пегвалиазой-rqrz.

В одном аспекте изобретение относится к способу снижения уровня фенилаланина (например, концентрации фенилаланина в крови) у субъекта (например, субъект с гиперфенилаланинемией, субъект с гиперфенилаланинемией, вызванной фенилкетонурией, субъект с фенилкетонурией, субъект с тетрагидробиоптерин-чувствительной фенилкетонурией или субъект с сепиаптерин-чувствительной фенилкетонурией). Этот способ включает введение эффективного количества сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения гиперфенилаланинемии (например, гиперфенилаланинемии, вызванной фенилкетонурией, такой как тетрагидробиоптерин-чувствительная фенилкетонурия или субъект с сепиаптерин-чувствительной фенилкетонурией) у субъекта, нуждающегося в этом. Этот способ включает введение эффективного количества сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения фенилкетонурии (например, тетрагидробиоптерин-чувствительная фенилкетонурия, или субъект с сепиаптерин-чувствительной фенилкетонурией, классическая фенилкетонурия и/или неклассической фенилкетонурия) у субъекта, нуждающегося в этом. Этот способ включает введение эффективного количества сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект имеет концентрацию фенилаланина в крови (например, неконтролируемую концентрацию фенилаланина в крови) более 120 мкмоль/л (например, более 200 мкмоль/л, более 300 мкмоль/л, более 360 мкмоль/л, более 400 мкмоль/л, более 450 мкмоль/л, более 500 мкмоль/л, более 550 мкмоль/л, более 600 мкмоль/л, более 650 мкмоль/л, более 700 мкмоль/л, более 800 мкмоль/л, более 900 мкмоль/л, более 1000 мкмоль/л, более 1100 мкмоль/л или более 1200 мкмоль/л). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект имеет концентрацию фенилаланина в крови (например, неконтролируемую концентрацию фенилаланина в крови) от 120 до 360 мкмоль/л, от











по меньшей мере 600 нг/мл, по меньшей мере 1000 нг/мл, или по меньшей мере 2000 нг/мл, или от 50 до 100 нг/мл, от 60 до 400 нг/мл, от 200 до 600 нг/мл, от 400 до 1000 нг/мл, или от 600 до 1500 нг/мл) в плазме субъекта в течение 10 ч после введения сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 2,5 до 100 мг/кг на дозу (например, от примерно 20 до примерно 60 мг/кг или примерно 20 мг/кг, примерно 30 мг/кг, примерно 40 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 60 мг/кг).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли вводят с пищей. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, эффективное количество представляет собой количество (например, от 2,5 до 100 мг/кг на дозу), достаточное для получения концентрации ВН4 по меньшей мере 50 нг/мл (например, по меньшей мере 60 нг/мл, по меньшей мере 100 нг/мл, по меньшей мере 200 нг/мл, по меньшей мере 400 нг/мл, по меньшей мере 600 нг/мл, по меньшей мере 1000 нг/мл, или по меньшей мере 2000 нг/мл, или от 50 до 100 нг/мл от 60 до 400 нг/мл, от 200 до 600 нг/мл, от 400 до 1000 нг/мл, или от 600 до 1500 нг/мл) в плазме субъекта в течение 10 ч после приема с пищей. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество включает дозу, которая составляет по меньшей мере 5% (по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 110%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 140%, или по меньшей мере 150%) ниже дозы, достаточной для получения максимальной концентрации ВН4 в плазме ( $C_{max}$ ) по меньшей мере 50 нг/мл (например, по меньшей мере 60 нг/мл, по меньшей мере 100 нг/мл, по меньшей мере 200 нг/мл, по меньшей мере 400 нг/мл, по меньшей мере 600 нг/мл, по меньшей мере 1000 нг/мл, или по меньшей мере 2000 нг/мл, или от 50 до 100 нг/мл от 60 до 400 нг/мл, от 200 до 600 нг/мл, от 400 до 1000 нг/мл, или от 600 до 1500 нг/мл) в плазме субъекта в течение 10 ч после введения сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли без пищи.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, введение субъекту происходит менее чем за 30 мин до приема пищи или после приема пищи, например, непосредственно перед приемом пищи или до 1 ч после приема пищи. В некоторых вариантах осуществления введение субъекту происходит по существу одновременно с приемом пищи. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, пища представляет собой пищу, богатую белками. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, пища представляет собой пищу с высоким содержанием жиров (например, по меньшей мере 25, 30, 40 или 50% калорий приходится на жир). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, пища представляет собой пищу с высоким содержанием белка и высоким содержанием жиров. В некоторых вариантах осуществления пища является высококалорийной (например, пища содержит по меньшей мере 100 калорий, например, по меньшей мере 200 калорий, по меньшей мере 300 калорий, по меньшей мере 400 калорий, по меньшей мере 500 калорий, например, 500-1500 или 800-1000 калорий). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, пища представляет собой прием пищи, например, завтрак, обед или ужин.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, введение с пищей (например, менее чем за 30 мин до приема пищи или после приема пищи, например, непосредственно перед приемом пищи до 1 ч после приема пищи) приводит к увеличению (например, по меньшей мере на 5%, 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 110%, по меньшей мере на 120%, по меньшей мере на 130%, по меньшей мере на 140% или по меньшей мере на 150%)  $C_{max}$  ВН4 по сравнению с введением без пищи (например, происходящее более чем через 2 ч после приема пищи и за 30 мин до дальнейшего приема пищи).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, введение с пищей (например, менее чем за 30 мин до приема пищи или после приема пищи, например, непосредственно перед приемом пищи до 1 ч после приема пищи) приводит к увеличению (например, по меньшей мере на 5%, 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 110%, по меньшей мере на 120%, по меньшей мере на 130%, по меньшей мере на 140% или по меньшей мере на 150%) приводит к увеличению продуцирования и результирующей экспозиции в плазме ( $AUC_{last}$ ) ВН4 по сравнению с введением без пищи (например, менее чем за 30 мин до приема пищи или после приема пищи, например, непосредственно перед приемом пищи до 1 ч после приема пищи).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, сепиаптерин или его фармацевтически приемлемая соль предоставляется в виде отдельной композиции от потребляемого пищевого продукта (например, сепиаптерин не включается в состав пищевого продукта).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, прием пищи происходит до введения сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли (например, прием пищи происходит в период от 1 ч до непосредственно перед введением сепиаптерина). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, прием пищи происходит после введения сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли (например, прием пищи происходит между моментом сразу после введения и до 30 мин после введения).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли вводят двумя равными дозами (например, двумя дозами в разное время суток). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли вводят в двух дозах по 60 мг/кг (например, одну дозу 60 мг/кг утром и одну дозу 60 мг/кг вечером). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли вводят в двух дозах по 40 мг/кг (например, одну дозу 40 мг/кг утром и одну дозу 40 мг/кг вечером). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли вводят в двух дозах по 30 мг/кг (например, одну дозу 30 мг/кг утром и одну дозу 30 мг/кг вечером). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли вводят в двух дозах по 20 мг/кг (например, одну дозу 20 мг/кг утром и одну дозу 20 мг/кг вечером). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли вводят в двух дозах по 10 мг/кг (например, одну дозу 10 мг/кг утром и одну дозу 10 мг/кг вечером).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, риск нежелательных явлений (например, головная боль, ринорея, фаринголарингеальная боль, диарея, рвота, кашель и/или заложенность носа) снижается по сравнению с субъектом, которому вводили по меньшей мере 10 мг/кг (например, по меньшей мере 15 мг/кг, по меньшей мере 20 мг/кг) сапроптерина или его фармацевтически приемлемой соли (например, сапроптерина дигидрохлорид). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, риск нежелательных явлений (например, головная боль, ринорея, фаринголарингеальная боль, диарея, рвота, кашель и/или заложенность носа) снижается по сравнению с субъектом, которому вводили по меньшей мере 20 мг/кг сапроптерина или его фармацевтически приемлемой соли (например, сапроптерина дигидрохлорид).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект является ребенком (например, субъекту менее 18 лет, менее 17 лет, менее 16 лет, менее 15 лет, менее 14 лет, менее 13 лет, менее 12 лет, менее 11 лет, менее 10 лет, менее 9 лет, менее 8 лет, менее 7 лет, менее 6 лет, менее 5 лет, менее 4 лет, менее 3 лет, менее 2 лет, менее 1 года). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект является взрослым (например, субъекту более 18 лет).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, у субъекта была диагностирована тетрагидробиоптерин-чувствительная фенилкетонурия. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, у субъекта была диагностирована гиперфенилаланинемия из-за фенилкетонурии, чувствительной к сепиаптерину.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект находится на диете с ограничением фенилаланина (например, субъект находится на диете, включающей заменитель молока или смесь, такую как Фенил-фри 2, и определенное количество фруктов, овощей, хлеба, макаронных изделий и злаков). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект имеет среднее потребление фенилаланина менее 3000 мг/день (например, менее 2500 мг/день, менее 2000 мг/день, менее 1500 мг/день, менее 1000 мг/день, менее 500 мг/день).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект не находится на диете с ограничением фенилаланина (например, субъект имеет среднее потребление фенилаланина более 1000 мг/день (например, более 1500 мг/день, более 2000 мг/день, более 2500 мг/день, более 3000 мг/день)).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, менее 25% (например, менее 20%, менее 15%, менее 10% или менее 5%) белка в питании субъекта составляет натуральный белок. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, более 25% (например, более 30%, более 40%, более 50%, более 60%, более 70%, более 80%, более 90%, более 95%, более 99%) белка в питании субъекта составляет натуральный белок. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект имеет потребление натурального белка менее 10 г/день (например, менее 5 г/день или от примерно 5 до примерно 10 г/день). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект имеет потребление натурального белка более 10 г/день (например, более

20 г/день, более 30 г/день, более 40 г/день, более 50 г/день, более 60 г/день, более 70 г/день, более 80 г/день, или от примерно 10 до примерно 30 г/день, от примерно 20 до примерно 40 г/день, от примерно 30 до примерно 50 г/день, от примерно 40 до примерно 60 г/день, от примерно 50 до примерно 70 г/день, от примерно 60 до примерно 80 г/день).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, сепиаптерин или его фармацевтически приемлемая соль получены в виде перорального порошка для приготовления суспензии. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, сепиаптерин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде суспензии в ароматизированном суспендирующем носителе (например, MEDISCA®Ogal Mix).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, введение вызывает усиление нейрокогнитивной функции субъекта (например, увеличение исполнительной функции, снижение тревожности, уменьшение симптомов синдрома дефицита внимания/гиперактивности и/или уменьшение случаев спутанности сознания). В некоторых вариантах осуществления введение приводит к увеличению исполнительной функции, например, как определено с помощью такой оценки, как Поведенческая оценка синдрома нарушения исполнительных функций (BADS), Поведенческий опросник по оценке управляющих функций (BRIEF или Mini-BRIEF), шкала Баркли для оценки дефицита исполнительного функционирования (BDEFS), шкала поведенческого дисконтоля (BDS), ASEBA лист наблюдения за поведением ребенка (CBLC), комплексный опросник исполнительной функции (CEFI), CogScreen, тест на устойчивость внимания (CPT), вербальные ассоциации на заданную букву (COWAT), тест на внимание d2, система оценки управляющих функций Делис-Каплан (D-KEFS), цифровой тест на внимательность, тест на беглость речи, тест категорий Халстеда, тесты Хейлинга и Брикстона, игровая задача Айова, нейрокогнитивная оценка Каплана Бэйкреста (KBNA), краткая процедура нейропсихологической оценки Кауфмана, шкала перегрузки мозга ненужной информацией, слуховой тест на сложение в заданном темпе (PASAT), качества жизни при фенилкетонурии (PKU-QOL), тест Рея - Остеррица со сложными фигурами, тест беглости Раффа, тест Струпа, задачи исполнительного контроля, тест на концентрацию и избирательное внимание (Т.О.В.А.), тест "Башня Лондона", тест следования по маршруту (TMT) или формы А и В теста "оставления следов", Висконсинский тест сортировки карточек (WCST) или тест на сопоставление символов и цифр. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, введение приводит к увеличению исполнительной функции, например, как определено с помощью оценки по Кембриджской автоматизированной батарее нейропсихологического тестирования (CANTAB), например, путем измерения времени реакции, объема зрительно-пространственной памяти, пространственной рабочей памяти, быстрой обработки цифровой информации, устойчивого внимания и/или задания стоп-сигнала. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, введение вызывает улучшение внимания и/или настроения, например, по шкале ADHD-RS 5 (или ее оценке невнимательности) и/или шкале профиля состояний настроения (POMS).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, эффективное количество представляет собой количество, достаточное для повышения нейрокогнитивной функции субъекта (например, увеличение исполнительной функции, снижение тревожности, уменьшение симптомов синдрома дефицита внимания/гиперактивности и/или уменьшение случаев спутанности сознания). В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для повышения исполнительной функции, например, как определено с помощью такой оценки, как поведенческая оценка синдрома нарушения исполнительных функций (BADS), поведенческий опросник по оценке управляющих функций (BRIEF или Mini-BRIEF), шкала Баркли для оценки дефицита исполнительного функционирования (BDEFS), шкала поведенческого дисконтоля (BDS), ASEBA лист наблюдения за поведением ребенка (CBLC), комплексный опросник исполнительной функции (CEFI), CogScreen, тест на устойчивость внимания (CPT), вербальные ассоциации на заданную букву (COWAT), тест на внимание d2, система оценки управляющих функций Делис-Каплан (D-KEFS), цифровой тест на внимательность, тест на беглость речи, тест категорий Халстеда, тесты Хейлинга и Брикстона, игровая задача Айова, нейрокогнитивная оценка Каплана Бэйкреста (KBNA), краткая процедура нейропсихологической оценки Кауфмана, шкала перегрузки мозга ненужной информацией, слуховой тест на сложение в заданном темпе (PASAT), качества жизни при фенилкетонурии (PKU-QOL), тест Рея - Остеррица со сложными фигурами, тест беглости Раффа, тест Струпа, задачи исполнительного контроля, тест на концентрацию и избирательное внимание (Т.О.В.А.), тест "Башня Лондона", тест следования по маршруту (TMT) или формы А и В теста "оставления следов", Висконсинский тест сортировки карточек (WCST) или тест на сопоставление символов и цифр. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для повышения исполнительной функции, например, как определено с помощью оценки по Кембриджской автоматизированной батарее нейропсихологического тестирования (CANTAB), например, путем измерения времени реакции, объема зрительно-пространственной памяти, пространственной рабочей памяти, быстрой обработки цифровой информации, устойчивого внимания и/или задания стоп-сигнала. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, эффективное количество представляет собой количе-

ство, достаточное для улучшения внимания и/или настроения, например, как измеряется по шкале по шкале ADHD-RS 5 (или ее оценке невнимательности) и/или шкале профиля состояний настроения (POMS).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, введение приводит к повышению качества сна и/или уменьшению симптомов, связанных с депривацией сна. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, эффективное количество представляет собой количество, достаточное для повышения качества сна и/или уменьшения симптомов, связанных с депривацией сна.

#### Определения

В настоящем изобретении, если иное не следует из контекста, (i) термин в единственном числе может пониматься как означающий "по меньшей мере один"; (ii) термин "или" может пониматься как означающий "и/или"; (iii) термины "содержащий" и "включающий" можно понимать как охватывающие детализированные компоненты или стадии, независимо от того, представлены ли они сами по себе или вместе с одним или несколькими дополнительными компонентами или стадиями; и (iv) термин "приблизительно" может пониматься как допускающий стандартные вариации, как их понимают специалисты в данной области; и (v) там, где указаны диапазоны, включены конечные точки.

Следует понимать, что описание соединений, композиций, лекарственных форм и способов лечения, описанных в настоящем документе, включает "включающий", "состоящий из" и "состоящий по существу из" вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления для всех композиций, описанных в настоящем документе, и всех способов, использующих описанную в настоящем документе композицию, композиции могут либо включать перечисленные компоненты или стадии, либо могут "состоять, по существу, из" перечисленных компонентов или стадий. Когда композиция описывается как "состоящая по существу из" перечисленных компонентов, композиция содержит перечисленные компоненты и может содержать другие компоненты, которые существенно не влияют на состояние, подлежащее лечению, но не содержат никаких других компонентов, которые существенно влияют на состояние, подлежащее лечению, кроме тех компонентов, которые явно перечислены; или, если композиция содержит дополнительные компоненты, отличные от перечисленных, которые существенно влияют на состояние, подлежащее лечению, композиция не содержит достаточной концентрации или количества дополнительных компонентов, чтобы существенно повлиять на состояние, подлежащее лечению. Когда способ описывается как "состоящий по существу из" перечисленных стадий, способ включает перечисленные стадии и может включать другие стадии, которые существенно не влияют на состояние, подлежащее лечению, но способ не включает никаких других стадий, которые существенно влияют на состояние, подлежащее лечению, кроме тех стадий, которые явно перечислены. В качестве неограничивающего конкретного примера, когда композиция описывается как "состоящая по существу из" компонента, композиция может дополнительно включать любое количество фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей или разбавителей и других подобных компонентов, которые существенно не влияют на состояние, подлежащее лечению.

Если из контекста не ясно иное, все ссылки на сепиаптерин, содержащиеся в настоящем документе, относятся к сепиаптерину или фармацевтически приемлемой соли сепиаптерина.

Используемый в настоящем документе термин "примерно" представляет собой значение, которое находится в диапазоне  $\pm 10\%$  от значения, которое следует за термином "примерно".

Ссылка на "примерно" значения или параметра в настоящем документе включает (и описывает) варианты, которые относятся к этому значению или параметру как таковому. Например, описание, относящееся к "примерно X", включает описание "X". Используемый в настоящем документе термин "введение" относится к введению композиции (например, соединения или препарата, который включает соединение, как описано в настоящем документе) субъекту или системе. Введение животному (например, человеку) может осуществляться любым подходящим путем. Например, в некоторых вариантах осуществления введение может быть бронхиальным (в том числе путем бронхиальной инстилляцией), буккальным, энтеральным, интродермальным, внутриаартериальным, внутрикожным, внутрижелудочным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, внутрибрюшинным, интратекальным, внутривенным, внутрижелудочковым, мукозальным, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, подязычным, местно, трахеальным (включая интратрахеальную инстилляцию), трансдермальным, вагинальным и витреальным.

Под "определением уровня фенилаланина" подразумевается обнаружение фенилаланина способами, известными в данной области, либо непосредственно, либо косвенно. "Непосредственное определение" означает осуществление процесса (например, осуществление анализа или теста на образце или "анализ образца" в соответствии с определением этого термина в настоящем документе) для получения физического объекта или значения. "Косвенное определение" относится к получению физического объекта или значения от другой стороны или источника (например, сторонней лаборатории, которая непосредственно приобрела физический объект или значение). Способы измерения уровня фенилаланина обычно включают, но не ограничиваются ими, флуоресцентные анализы, в которых побочный продукт реакции фенилаланина взаимодействует с флуоресцентным зондом.

"Эффективное количество" соединения может варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания, возраст, пол и масса человека, а также способность соединения вызывать желаемый ответ. Терапевтически эффективное количество включает количество, при котором любые токсические или вредные эффекты соединения перевешиваются терапевтически полезными эффектами. Эффективное количество также включает количество, достаточное для получения пользы, например, клинической пользы.

Используемый в настоящем документе термин "не ответил на предшествующую терапию" относится к субъекту, состояние которого оставалось стабильным, ухудшилось или улучшилось меньше, чем принятый стандарт для конкретной терапии, например, как описано на этикетке, одобренной FDA для терапии, несмотря на лечение с помощью терапии.

Термин "пища", используемый в настоящем документе, относится к твердой пище с достаточным объемом и содержанием жира, чтобы она быстро не растворялась и не всасывалась в желудке. Например, прием пищи, такой как завтрак, обед или ужин. Термин "с пищей", используемый в настоящем документе, относится к введению композиции в период от примерно 30 мин до примерно 2 ч после принятия пищи, например приема пищи. Термины "без пищи", "натощак" или "голодный желудок" относятся к состоянию, при котором не употребляется твердая пища в течение по меньшей мере примерно от 2 ч до примерно 30 мин до дальнейшего приема твердой пищи.

Используемый в настоящем документе термин "гиперфенилаланинемия" относится к медицинскому состоянию, при котором у субъекта наблюдается повышенный уровень фенилаланина в крови по сравнению со здоровым субъектом. Например, в некоторых вариантах осуществления считается, что у субъекта гиперфенилаланинемия, если концентрация фенилаланина в его крови составляет более 60 мкмоль/л. В некоторых вариантах осуществления считается, что у субъекта гиперфенилаланинемия, если концентрация фенилаланина в его крови составляет более 120 мкмоль/л (например, от 120 до 2400 мкмоль/л).

Под "уровнем" подразумевается уровень фенилаланина по сравнению с эталоном. Эталоном может быть любой подходящий эталон, как определено в настоящем документе, например, уровень у субъекта перед введением, т.е. исходный уровень. Под "пониженным уровнем" или "повышенным уровнем" фенилаланина подразумевается снижение или повышение уровня фенилаланина по сравнению с эталонным (например, уменьшение или увеличение на 5%, примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%, примерно на 35%, примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50%, примерно на 55%, примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70%, примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85%, примерно на 90%, примерно на 95%, примерно на 100%, примерно на 150%, примерно на 200%, примерно на 300%, примерно на 400%, примерно на 500% или более; уменьшение или увеличение более чем примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 50%, примерно на 75%, примерно на 100% или примерно на 200% по сравнению с эталоном; уменьшение или увеличение менее чем примерно в 0,01 раза, примерно в 0,02 раза, примерно в 0,1 раза, примерно в 0,3 раза, примерно в 0,5 раза, примерно в 0,8 раза или меньше; или увеличение более чем примерно в 1,2 раза, примерно в 1,4 раза, примерно в 1,5 раза, примерно в 1,8 раза, примерно в 2,0 раза, примерно в 3,0 раза, примерно в 3,5 раза, примерно в 4,5 раза, примерно в 5,0 раз, примерно в 10 раз, примерно в 15 раз, примерно в 20 раз, примерно в 30 раз, примерно в 40 раз, примерно в 50 раз, примерно в 100 раз, примерно в 1000 раз или более). Уровень фенилаланина может быть выражен в мас./об. (например, г/дл, мг/мл, мкг/мл, нг/мл), концентрация/объем (например, нмоль/л, мкмоль/л, мкмоль/мл) или в проценте по отношению к общему количеству аминокислот в образце.

Под "натуральным белком" подразумевается белок из природного источника (например, животного, растительного или грибкового), который включает Phe.

Термин "фармацевтическая композиция", используемый в настоящем документе, представляет собой композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, в составе с фармацевтически приемлемым эксципиентом. Фармацевтические композиции могут быть составлены, например, для перорального введения в стандартной лекарственной форме (например, таблетка, капсула, каплетта, гелевая капсула, суспензия, раствор или сироп); для местного применения (например, в виде крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, не содержащего частиц эмболов, и в системе растворителей, пригодной для внутривенного введения) или в любой другой фармацевтически приемлемой лекарственной форме.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" означает любую соль, которая в рамках здравого медицинского суждения подходит для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и соответствует разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, фармацевтически приемлемые соли описаны в: Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 и in *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в настоящем документе, или отдельно путем взаимодействия группы свободного основания с подходящей органической кислотой.

Часто соединения получают или используют в виде фармацевтически приемлемых солей, полученных в виде продуктов присоединения фармацевтически приемлемых кислот. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты и способы получения соответствующих солей хорошо известны в данной области. Соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты.

Репрезентативные кислотнo-аддитивные соли включают ацетат, адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, безилат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, гентизат, глюкогептонат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептонат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканат и валерат.

Под "снижением концентрации фенилаланина в крови" подразумевается снижение уровня фенилаланина в крови и/или плазме субъекта. Уровень фенилаланина может быть измерен с использованием любого способа, известного в данной области, например концентрация фенилаланина в крови субъекта может быть измерена с помощью анализа с использованием сухой капли крови или плазмы.

Под "сепиаптерин-чувствительной фенилкетонурией" понимается фенилкетонурия, при которой у субъекта наблюдается снижение уровня фенилаланина в крови по сравнению с исходным уровнем после лечения сепиаптерином или его фармацевтически приемлемой солью в течение до одного месяца.

Используемый в настоящем документе термин "по существу свободный" относится к качественному состоянию проявления полной или почти полной степени или степени отсутствия интересующего соединения или типа соединения. Специалист в области биологии поймет, что биологические и химические явления редко, если вообще когда-либо, могут быть однозначно определены как равные нулю, например, из-за присущей любому измерению ошибки. Таким образом, термин "по существу свободный" используется в настоящем документе, чтобы отразить потенциальную неполноту, присущую многим биологическим и химическим измерениям.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" или "пациент" относится к любому организму, которому можно вводить соединение или композицию в соответствии с изобретением, например, в экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целях. Типичные субъекты включают любое животное (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, нечеловекообразные приматы и человек). Субъект может искать или нуждаться в лечении, требовать лечения, получать лечение, получать лечение в будущем или быть человеком или животным, которые находятся под наблюдением квалифицированного специалиста по конкретному заболеванию или состоянию.

Используемые в настоящем документе термины "лечить", "получать лечение" или "лечение" означают как терапевтическое лечение, так и профилактические или превентивные меры, целью которых является предотвращение или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического состояния, расстройства или заболевания, или получение полезных или желаемых клинических результатов. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптомов; уменьшение степени состояния, расстройства или заболевания; стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) состояния, расстройства или заболевания; задержку начала или замедление прогрессирования состояния, расстройства или заболевания; улучшение состояния, расстройства или болезненного состояния или ремиссию (частичную или полную), поддающуюся обнаружению или не поддающуюся обнаружению; улучшение по меньшей мере одного измеримого физического параметра, необязательно различимого субъектом или улучшение или нормализация состояния, расстройства или заболевания. Лечение включает получение клинически значимого ответа без чрезмерного уровня побочных эффектов. Лечение также включает увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится настоящее изобретение. Способы и вещества описаны в настоящем документе для использования в настоящем изобретении; также могут быть использованы другие подходящие способы и вещества, известные в данной области. Вещества, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, записи в базе данных и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, полностью включены в качестве ссылки. В случае противоречий настоящая спецификация, включая определения, будет иметь преимущество.

Детали одного или нескольких вариантов осуществления изобретения изложены в описании ниже. Другие признаки, объекты и преимущества изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения.

#### **Краткое описание чертежей**

Фиг. 1 представляет собой график, иллюстрирующий среднее абсолютное снижение концентрации

фенилаланина в плазме после лечения низкой дозой РТС923 и РТС923.

Фиг. 2 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую шесть последовательностей лечения, в которые были рандомизированы пациенты.

Фиг. 3 представляет собой график, иллюстрирующий среднее абсолютное изменение концентрации фенилаланина в крови по сравнению с исходным уровнем после лечения сапроптерином, низкой дозой РТС923 и РТС923.

Фиг. 4 представляет собой график, иллюстрирующий среднее абсолютное изменение концентрации фенилаланина в крови по сравнению с исходным уровнем через 3 дня после лечения сапроптерином, низкой дозой РТС923 и РТС923.

Фиг. 5 представляет собой график, иллюстрирующий абсолютное изменение концентрации фенилаланина в крови для каждого субъекта после лечения сапроптерином и РТС923.

Фиг. 6 представляет собой график, иллюстрирующий среднее абсолютное изменение концентрации фенилаланина в крови для пациентов с классической ФКУ после лечения сапроптерином и РТС923.

Фиг. 7 представляет собой график, иллюстрирующий среднее абсолютное изменение концентрации фенилаланина в крови в популяции, прошедшей анализ чувствительности, после лечения сапроптерином, низкой дозой РТС923 и РТС923.

Фиг. 8 представляет собой график, иллюстрирующий процентное увеличение числа ответивших на лечение РТС923 по сравнению с лечением сапроптерином.

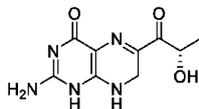
### Подробное описание

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что сепиаптерин неожиданно эффективно снижает концентрацию фенилаланина в крови. В частности, авторы изобретения обнаружили, что сепиаптерин эффективен в снижении концентрации фенилаланина в крови до уровней, аналогичных таковым у здоровых субъектов, и/или эффективен у субъектов, которые не ответили на предшествующее лечение сапроптерина дигидрохлоридом и/или пегвалиазой-rprz. Соответственно, в настоящем изобретении представлены способы снижения концентрации фенилаланина в крови у субъекта путем введения сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли.

Сепиаптерин.

Сепиаптерин проникает в клетку и превращается в 7,8-дигидробиоптерин с помощью сепиаптерин-редуктазы, 7,8-дигидробиоптерин затем превращается в ВН4 путем восстановления дигидрофолатредуктазой.

Сепиаптерин имеет структуру:



Сепиаптерин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть получены в фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по изобретению включает 20-30% сепиаптерина или его соли по общей массе, например, примерно 20, 22, 25, 27 или 30%. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции включают более 20% сепиаптерина по общей массе, например, более 25%, более 30%, более 40%, более 50%, более 60%, более 70%, более 80% или более 90%. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает менее 20% сепиаптерина по общей массе, например, менее 20%, менее 15%, менее 10% или менее 5%.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей сепиаптерин или его соль и менее 10% от общей массы антиоксиданта, например, примерно 9, 7, 5, 3, 1, 0,5, 0,2, 0,1% или без антиоксиданта. Антиоксидантом может быть аскорбиновая кислота. В некоторых вариантах осуществления отношение сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли к антиоксиданту составляет 1:1 или более 1:1, например, 2:1, 5:1, 7:1 или 10:1 по массе. Фармацевтическая композиция может включать 20-30% сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли по общей массе, например, примерно 20, 22, 25, 27 или 30%. Фармацевтическая композиция может дополнительно включать диспергирующее вещество, например кроскармеллозу натрия. Фармацевтическая композиция может включать 0,1-1,5% диспергирующего вещества по общей массе, например 0,1, 0,5, 1 или 1,5%. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает по меньшей мере один антислеживающий агент, например, коллоидный диоксид кремния или микрокристаллическую целлюлозу. Фармацевтическая композиция может включать 65-75% антислеживающий агент по общей массе, например, примерно 65, 67, 70, 73 или 75%. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает как коллоидный диоксид кремния, так и микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает 60-65% микрокристаллической целлюлозы по общей массе и 5-7% коллоидного диоксида кремния по общей массе. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма сепиаптерина представляет собой частицы размером менее 140 мкм, например, примерно 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 или 5 мкм. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает менее 1% примеси от об-

шей массы, такой как лактоилптерин, например, композиция включает менее 0,9%, менее 0,8%, менее 0,7%, менее 0,6%, менее 0,5%, менее 0,4%, менее 0,3% или менее 0,2%.

В некоторых вариантах осуществления сепиаптерин представляет собой соль сепиаптерина, например, с серной кислотой, *p*-толуолсульфоновой кислотой, метан-сульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, малоновой кислотой, винной кислотой (например, L-винной кислотой), фосфорной кислотой, гентизиновой кислотой, фумаровой кислотой, гликолевой кислоты, уксусной кислотой или никотиновой кислотой.

В некоторых вариантах осуществления сепиаптерин или его фармацевтически приемлемая соль находится в кристаллической форме. Кристаллическое свободное основание сепиаптерина или кристаллическая форма соли сепиаптерина может находиться в виде ангидрата (например, без какой-либо связанной воды или растворителя, гидратации или сольватации) или в виде гидрата, частичного гидрата (например, полугидрата, полуторагидрата и т.п.), в виде дигидрата, тригидрата или т.п., где кристаллическая форма связывает воду гидратации или молекулу растворителя, связанную с кристаллической формой сепиаптерина или его соли. В варианте осуществления кристаллический сепиаптерин встречается в виде моногидрата или полугидрата.

В некоторых вариантах осуществления сепиаптерин присутствует в кристаллической форме, например, как описано в WO 2018/102314 и WO 2018/102315, кристаллические формы которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма сепиаптерина характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной при рентгеновском излучении CuK $\alpha$ , имеющей пики, выраженные как  $2\theta$ , по меньшей мере при  $9,7\pm 0,5^\circ$ , например,  $9,7\pm 0,2^\circ$ ,  $10,2\pm 0,5^\circ$ , например,  $10,2\pm 0,2^\circ$  и  $11,3\pm 0,5^\circ$ , например,  $11,3\pm 0,2^\circ$ . В других вариантах осуществления, кристаллическая форма сепиаптерина характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной при рентгеновском излучении CuK $\alpha$ , имеющей пики, выраженные как  $2\theta$ , по меньшей мере при  $9,7\pm 0,5^\circ$ , например,  $9,7\pm 0,2^\circ$ ,  $10,2\pm 0,5^\circ$ , например,  $10,2\pm 0,2^\circ$ ,  $11,3\pm 0,5^\circ$ , например,  $11,3\pm 0,2^\circ$ ,  $14,0\pm 0,5^\circ$ , например,  $14,0\pm 0,2^\circ$ ,  $14,6\pm 0,5^\circ$ , например,  $14,6\pm 0,2^\circ$ ,  $19,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $19,9\pm 0,2^\circ$ ,  $22,2\pm 0,5^\circ$ , например,  $22,2\pm 0,2^\circ$ ,  $25,3\pm 0,5^\circ$ , например,  $25,3\pm 0,2^\circ$  и  $32,4\pm 0,5^\circ$ , например,  $32,4\pm 0,2^\circ$ . По существу в чистой форме этой кристаллической формы пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 1. Альтернативно или дополнительно, эта кристаллическая форма характеризуется кривой DSC, показывающей две эндотермы при  $71,6$  и  $233,4^\circ\text{C}$ .

Таблица 1

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная интенсивность
9,7	98,27
10,2	100,00
11,3	22,47
14,0	5,01
14,6	12,36
19,9	5,63
21,1	3,72
22,2	5,37
22,7	4,04
24,5	2,99
25,3	17,65
27,2	3,10
32,4	5,29
36,7	2,72

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма сепиаптерина имеет по меньшей мере один пик (например, один, два или три пика) при угле дифракции  $2\theta$  ( $^\circ$ )  $8,4\pm 0,5^\circ$ , например,  $8,4\pm 0,2^\circ$ ,  $16,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $16,9\pm 0,2^\circ$  или  $25,4\pm 0,5^\circ$ , например,  $25,4\pm 0,2^\circ$ , как измерено с помощью рентгеновской дифрактометрии путем рентгеновского излучения CuK $\alpha$  или рассчитано по данным рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма сепиаптерина имеет по меньшей мере один пик (например, один, два, три, четыре или пять пиков) при угле дифракции  $2\theta$  ( $^\circ$ )  $8,4\pm 0,5^\circ$ , например,  $8,4\pm 0,2^\circ$ ,  $14,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $14,9\pm 0,2^\circ$ ,  $16,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $16,9\pm 0,2^\circ$ ,  $25,4\pm 0,5^\circ$ , например,  $25,4\pm 0,2^\circ$  и  $34,1\pm 0,5^\circ$ , например,  $34,1\pm 0,2^\circ$ , как измерено с помощью рентгеновской дифрактометрии путем рентгеновского излучения CuK $\alpha$  или рассчитано по данным рентгеновской дифрактометрии. По существу в чистом веществе этой кристаллической формы пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 2. Альтернативно или дополнительно, эта кристаллическая форма характеризуется кривой DSC, показывающей момент плавления при  $195,2^\circ\text{C}$ .

Таблица 2

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная интенсивность
8,4	100,00

14,9	2,34
16,9	10,70
25,4	84,90
34,1	3,00

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма сепиаптерина имеет по меньшей мере один пик (например, один, два или три пика) при угле дифракции  $2\theta$  ( $^{\circ}$ )  $5,7\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $5,7\pm 0,2^{\circ}$ ,  $7,8\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $7,8\pm 0,2^{\circ}$  или  $25,4\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $25,4\pm 0,2^{\circ}$ , как измерено с помощью рентгеновской дифрактометрии путем рентгеновского излучения CuKa или рассчитано по данным рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма сепиаптерина имеет по меньшей мере один пик (например, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или девять пиков) при угле дифракции  $2\theta$  ( $^{\circ}$ )  $5,7\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $5,7\pm 0,2^{\circ}$ ,  $7,8\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $7,8\pm 0,2^{\circ}$ ,  $9,1\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $9,1\pm 0,2^{\circ}$ ,  $11,5\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $11,5\pm 0,2^{\circ}$ ,  $15,3\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $15,3\pm 0,2^{\circ}$ ,  $16,0\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $16,0\pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,1\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $20,1\pm 0,2^{\circ}$ ,  $25,4\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $25,4\pm 0,2^{\circ}$ , и  $26,6\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $26,6\pm 0,2^{\circ}$ , как измерено с помощью рентгеновской дифрактометрии путем рентгеновского излучения CuKa или рассчитано по данным рентгеновской дифрактометрии. По существу в чистом веществе этой кристаллической формы пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 3. Альтернативно или дополнительно, эта кристаллическая форма характеризуется кривой DSC, показывающей пять эндотермических пиков при  $58,3$ ,  $101,8$ ,  $129,8$ ,  $156,5$  и  $168,3^{\circ}\text{C}$ .

Таблица 3

Положение [ $2\theta^{\circ}$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная интенсивность
5,7	48,91
7,8	100,00
9,1	59,49
10,4	8,72
11,5	24,53
12,9	8,50
14,8	9,24
15,3	12,53
16,0	14,09
17,2	7,22
18,2	4,25
19,2	5,78
20,1	14,54
21,5	6,47
22,9	6,85
23,7	4,80
25,4	65,68
26,6	14,53
27,4	8,39
31,5	3,74
34,2	4,36

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма сепиаптерина имеет по меньшей мере один пик (например, один, два или три пика) при угле дифракции  $2\theta$  ( $^{\circ}$ )  $8,9\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $8,9\pm 0,2^{\circ}$ ,  $10,3\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $10,3\pm 0,2^{\circ}$  или  $26,0\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $26,0\pm 0,2^{\circ}$ , как измерено с помощью рентгеновской дифрактометрии путем рентгеновского излучения CuKa или рассчитано по данным рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма сепиаптерина имеет по меньшей мере один пик (например, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или девять пиков) при угле дифракции  $2\theta$  ( $^{\circ}$ )  $8,9\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $8,9\pm 0,2^{\circ}$ ,  $10,3\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $10,3\pm 0,2^{\circ}$ ,  $10,9\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $10,9\pm 0,2^{\circ}$ ,  $17,8\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $17,8\pm 0,2^{\circ}$ ,  $24,9\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $24,9\pm 0,2^{\circ}$ ,  $26,0\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $26,0\pm 0,2^{\circ}$ ,  $26,7\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $26,7\pm 0,2^{\circ}$ ,  $26,8\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $26,8\pm 0,2^{\circ}$ , and  $28,3\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $28,3\pm 0,2^{\circ}$ , как измерено с помощью рентгеновской дифрактометрии путем рентгеновского излучения CuKa или рассчитано по данным рентгеновской дифрактометрии. По существу в чистом веществе этой кристаллической формы пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 4. Альтернативно или дополнительно, эта кристаллическая форма характеризуется кривой DSC, показывающей три эндотермы при  $42,7$ ,  $66,3$  и  $232,9^{\circ}\text{C}$ .

Таблица 4

Положение [ $2\theta^{\circ}$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная интенсивность
8,9	100,00
10,3	49,92
10,9	19,96

11,6	2,15
13,6	2,99
14,2	3,45
14,8	2,35
15,4	2,59
16,4	1,55
17,2	2,33
17,8	6,24
19,6	2,62
20,1	2,28
20,5	3,09
20,8	2,27
21,3	3,60
22,3	4,79
23,7	4,31
24,9	5,19
26,0	41,94
26,7	8,58
26,8	9,17
27,4	3,98
28,3	4,75
28,7	6,60
29,8	3,03
31,8	2,72
33,0	2,03
35,5	1,57
37,1	1,09

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма сепиаптерина имеет по меньшей мере один пик (например, один, два или три пика) при угле дифракции  $2\theta$  ( $^{\circ}$ )  $4,7\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $4,7\pm 0,2^{\circ}$ ,  $7,4\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $7,4\pm 0,2^{\circ}$  или  $26,2\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $26,2\pm 0,2^{\circ}$ , как измерено с помощью рентгеновской дифрактометрии путем рентгеновского излучения  $\text{CuK}\alpha$  или рассчитано по данным рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма сепиаптерина имеет по меньшей мере один пик (например, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь пиков) при угле дифракции  $2\theta$  ( $^{\circ}$ )  $4,7\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $4,7\pm 0,2^{\circ}$ ,  $7,4\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $7,4\pm 0,2^{\circ}$ ,  $9,5\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $9,5\pm 0,2^{\circ}$ ,  $11,3\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $11,3\pm 0,2^{\circ}$ ,  $15,6\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $15,6\pm 0,2^{\circ}$ ,  $16,4\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $16,4\pm 0,2^{\circ}$ ,  $26,2\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $26,2\pm 0,2^{\circ}$  или  $27,2\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $27,2\pm 0,2^{\circ}$ , как измерено с помощью рентгеновской дифрактометрии путем рентгеновского излучения  $\text{CuK}\alpha$  или рассчитано по данным рентгеновской дифрактометрии. По существу в чистом веществе этой кристаллической формы пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 5. Альтернативно или дополнительно, эта кристаллическая форма характеризуется кривой DSC, показывающей эндотермические пики при  $82,8$  и  $179,8^{\circ}\text{C}$ .

Таблица 5

Положение [ $2\theta$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная интенсивность
4,7	47,76
7,4	100,00
9,5	33,54
11,3	19,31
12,4	8,49
13,4	3,60
14,2	8,24
15,6	15,08
16,4	11,97
17,6	8,35
18,4	5,03
19,8	9,18
21,5	5,44
24,4	5,56
26,2	35,37
27,2	19,11
28,9	5,93

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма сепиаптерина имеет по меньшей мере один пик (например, один, два, три, четыре, пять или шесть пиков) при угле дифракции  $2\theta$  ( $^\circ$ )  $6,0\pm 0,5^\circ$ ,  $6,0\pm 0,2^\circ$ ,  $10,6\pm 0,5^\circ$ ,  $10,6\pm 0,2^\circ$ ,  $12,1\pm 0,5^\circ$ , например,  $12,1\pm 0,2^\circ$ ,  $15,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $15,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $20,9\pm 0,2^\circ$  или  $24,6\pm 0,5^\circ$ , например,  $24,6\pm 0,2^\circ$ , как измерено с помощью рентгеновской дифрактометрии путем рентгеновского излучения CuK $\alpha$  или рассчитано по данным рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма сепиаптерина имеет по меньшей мере один пик (например, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать или тринадцать пиков) при угле дифракции  $2\theta$  ( $^\circ$ )  $6,0\pm 0,5^\circ$ , например,  $6,0\pm 0,2^\circ$ ,  $10,6\pm 0,5^\circ$ , например,  $10,6\pm 0,2^\circ$ ,  $12,1\pm 0,5^\circ$ , например,  $12,1\pm 0,2^\circ$ ,  $15,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $15,9\pm 0,2^\circ$ ,  $18,1\pm 0,5^\circ$ , например,  $18,1\pm 0,2^\circ$ ,  $20,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $20,9\pm 0,2^\circ$ ,  $22,1\pm 0,5^\circ$ , например,  $22,1\pm 0,2^\circ$ ,  $24,6\pm 0,5^\circ$ , например,  $24,6\pm 0,2^\circ$ ,  $26,1\pm 0,5^\circ$ , например,  $26,1\pm 0,2^\circ$ ,  $28,1\pm 0,5^\circ$ , например,  $28,1\pm 0,2^\circ$ ,  $28,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $28,9\pm 0,2^\circ$ ,  $32,1\pm 0,5^\circ$ , например,  $32,1\pm 0,2^\circ$  или  $37,0\pm 0,5^\circ$ , например,  $37,0\pm 0,2^\circ$ , как измерено с помощью рентгеновской дифрактометрии путем рентгеновского излучения CuK $\alpha$  или рассчитано по данным рентгеновской дифрактометрии. По существу в чистой форме этой кристаллической формы пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 6. Альтернативно или дополнительно, эта кристаллическая форма характеризуется кривой DSC, показывающей два эндотермических пика при  $112,9$  и  $195,8^\circ\text{C}$ .

Таблица 6

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная интенсивность
6,0	100,00
10,6	20,78
12,1	31,95
15,9	12,83
18,1	3,39
20,9	11,63
22,1	2,79
24,6	8,28
26,1	0,88
28,1	7,33
28,9	3,77
32,1	3,57
37,0	1,03

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма сепиаптерина имеет по меньшей мере один пик (например, один, два или три пика) при угле дифракции  $2\theta$  ( $^\circ$ )  $10,0\pm 0,5^\circ$ , например,  $10,0\pm 0,2^\circ$ ,  $10,6\pm 0,5^\circ$ , например,  $10,6\pm 0,2^\circ$  или  $25,7\pm 0,5^\circ$ , например,  $25,7\pm 0,2^\circ$ , как измерено с помощью рентгеновской дифрактометрии путем рентгеновского излучения CuK $\alpha$  или рассчитано по данным рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма сепиаптерина имеет по меньшей мере один пик (например, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять пиков) при угле дифракции  $2\theta$  ( $^\circ$ )  $10,0\pm 0,5^\circ$ , например,  $10,0\pm 0,2^\circ$ ,  $10,6\pm 0,5^\circ$ , например,  $10,6\pm 0,2^\circ$ ,  $11,2\pm 0,5^\circ$ , например,  $11,2\pm 0,2^\circ$ ,  $15,3\pm 0,5^\circ$ , например,  $15,3\pm 0,2^\circ$ ,  $15,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $15,9\pm 0,2^\circ$ ,  $22,8\pm 0,5^\circ$ , например,  $22,8\pm 0,2^\circ$ ,  $24,4\pm 0,5^\circ$ , например,  $24,4\pm 0,2^\circ$ ,  $25,0\pm 0,5^\circ$ , например,  $25,0\pm 0,2^\circ$ ,  $25,7\pm 0,5^\circ$ , например,  $25,7\pm 0,2^\circ$  или  $26,6\pm 0,5^\circ$ , например,  $26,6\pm 0,2^\circ$ , как измерено с помощью рентгеновской дифрактометрии путем рентгеновского излучения CuK $\alpha$  или рассчитано по данным рентгеновской дифрактометрии. По существу в чистом веществе этой кристаллической формы пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 7.

Таблица 7

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная интенсивность
5,3	8,30
6,9	4,54
10,0	100,00
10,6	69,64
11,2	6,59
13,5	7,52
15,3	26,59
15,9	26,43
16,0	23,41
16,9	4,28
18,6	13,02
19,3	11,90
20,1	7,22
20,8	11,01

22,8	16,77
23,5	19,60
24,4	41,45
25,0	23,99
25,7	65,40
26,6	39,64
27,6	13,04
28,7	6,55
30,8	14,76
32,2	9,63
33,7	5,16
37,5	5,80

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма гидрохлоридной соли сепиаптерина имеет по меньшей мере один пик (например, один, два или три пика) при угле дифракции  $2\theta$  ( $^{\circ}$ )  $7,8\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $7,8\pm 0,2^{\circ}$ ,  $12,9\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $12,9\pm 0,2^{\circ}$  или  $26,2\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $26,2\pm 0,2^{\circ}$ , как измерено с помощью рентгеновской дифрактометрии путем рентгеновского излучения  $\text{CuK}\alpha$  или рассчитано по данным рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме кристаллической формы гидрохлоридной соли сепиаптерина наблюдается при угле преломления  $2\theta$   $7,8\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $7,8\pm 0,2^{\circ}$ . По существу в чистом веществе этой кристаллической гидрохлоридной соли сепиаптерина пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 8. Альтернативно или дополнительно, кристаллическая гидрохлоридная соль сепиаптерина характеризуется кривой DSC, показывающей эндотерму при  $225,9^{\circ}\text{C}$ .

Таблица 8

Положение [ $2\theta^{\circ}$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная 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 кристаллическая форма I метансульфонатной соли сепиаптерина характеризуется пиками на рентгеновской дифрактограмме, наблюдаемыми при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере при  $7,8\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $7,8\pm 0,2^{\circ}$ ,  $23,5\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $23,5\pm 0,2^{\circ}$ , и  $29,0\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $29,0\pm 0,2^{\circ}$ . В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме наблюдается при угле преломления  $2\theta$   $23,5\pm 0,5^{\circ}$ , например,  $23,5\pm 0,2^{\circ}$ . По существу в чистом веществе кристаллической формы I метансульфонатной соли сепиаптерина пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 9. Альтернативно или дополнительно, кристаллическая форма I метансульфонатной соли сепиаптерина характеризуется кривой DSC, показывающей две эндотермы при  $186,0$  и  $229,1^{\circ}\text{C}$ .

Таблица 9

Положение [ $2\theta^{\circ}$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная 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 кристаллическая форма 2 метансульфонатной соли сепиаптерина характеризуется пиками на рентгеновской дифрактограмме, наблюдаемыми при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере при  $7,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $7,9\pm 0,2^\circ$ ,  $23,4\pm 0,5^\circ$ , например,  $23,4\pm 0,2^\circ$  и  $28,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $28,9\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме наблюдается при угле преломления  $2\theta$   $23,5\pm 0,5^\circ$ , например,  $23,5\pm 0,2^\circ$ . По существу в чистом веществе кристаллической формы 2 метансульфонатной соли сепиаптерина пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 10. Альтернативно или дополнительно, кристаллическая форма 2 метансульфонатной соли сепиаптерина характеризуется кривой DSC, показывающей три эндотермы при  $75,5$ ,  $182,6$  и  $234,9^\circ\text{C}$ .

Таблица 10

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная 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 кристаллическая форма 3 метансульфонатной соли сепиаптерина характеризуется пиками на рентгеновской дифрактограмме, наблюдаемыми при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере при  $21,7\pm 0,5^\circ$ , например,  $21,7\pm 0,2^\circ$ ,  $26,0\pm 0,5^\circ$ , например,  $26,0\pm 0,2^\circ$  и  $28,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $28,9\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме наблюдается при угле преломления  $2\theta$   $26,0\pm 0,5^\circ$ , например,  $26,0\pm 0,2^\circ$ . По существу в чистом веществе кристаллической формы 3 метансульфонатной соли сепиаптерина пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 11. Альтернативно или дополнительно, кристаллическая форма 3 метансульфонатной соли сепиаптерина характеризуется кривой DSC, показывающей две эндотермы при  $195,1$  и  $240,1^\circ\text{C}$ .

Таблица 11

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная интенсивность
8,2	47,29
10,8	56,14
12,6	16,34
13,2	15,90
14,0	24,39
15,0	12,03

15,9	16,20
18,2	22,97
20,1	25,53
20,5	14,97
21,3	22,70
21,7	71,48
22,2	11,40
23,6	46,37
24,8	44,00
25,5	9,08
26,1	100,00
27,3	3,52
28,9	68,42
31,2	4,49
32,1	6,48
34,8	5,95
35,6	1,67
39,1	2,91

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая никотинатная соль сепиаптерина характеризуется пиками на рентгеновской дифрактограмме, наблюдаемыми при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере при  $9,5\pm 0,5^\circ$ , например,  $9,5\pm 0,2^\circ$ ,  $9,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $9,9\pm 0,2^\circ$  и  $24,5\pm 0,5^\circ$ , например,  $24,5\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме наблюдается при угле преломления  $2\theta$   $24,5\pm 0,5^\circ$ , например,  $24,5\pm 0,2^\circ$ . По существу в чистом веществе кристаллической никотинатной соли сепиаптерина, пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 12. Альтернативно или дополнительно, кристаллическая никотинатная соль сепиаптерина характеризуется кривой DSC, показывающей эндотерму при  $221,9^\circ\text{C}$ .

Таблица 12

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная 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 кристаллическая п-толуолсульфонатная соль сепиаптерина характеризуется пиками на рентгеновской дифрактограмме, наблюдаемыми при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере при  $6,5\pm 0,5^\circ$ , например,  $6,5\pm 0,2^\circ$ ,  $15,1\pm 0,5^\circ$ , например,  $15,1\pm 0,2^\circ$  и  $23,4\pm 0,5^\circ$ , например,  $23,4\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме наблюдается при угле преломления  $2\theta$   $6,5\pm 0,5^\circ$ , например,  $6,5\pm 0,2^\circ$ . По существу в чистом веществе п-толуолсульфонатной соли сепиаптерина, пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 13. Альтернативно или дополнительно, кристаллическая п-толуолсульфонатная соль сепиаптерина характеризуется кривой DSC, показывающей три эндотермы при  $77,2$ ,  $202,4$  и  $260,2^\circ\text{C}$ .

Таблица 13

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная 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 кристаллическая бензолсульфонатная соль сепиаптерина характеризуется пиками на рентгеновской дифрактограмме, наблюдаемыми при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере при  $6,5\pm 0,5^\circ$ , например,  $6,5\pm 0,2^\circ$ ,  $14,8\pm 0,5^\circ$ , например,  $14,8\pm 0,2^\circ$  и  $19,6\pm 0,5^\circ$ , например,  $19,6\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме наблюдается при угле преломления  $2\theta$   $6,5\pm 0,5^\circ$ , например,  $6,5\pm 0,2^\circ$ . По существу в чистом веществе бензолсульфонатной соли сепиаптерина, пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 14. Альтернативно или дополнительно, кристаллическая бензолсульфонатная соль сепиаптерина характеризуется кривой DSC, показывающей две эндотермы при  $202,3$  и  $265,5^\circ\text{C}$ .

Таблица 14

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная 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 кристаллическая фосфатная соль сепиаптерина характеризуется пиками на рентгеновской дифрактограмме, наблюдаемыми при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере при  $16,6\pm 0,5^\circ$ , например,  $16,6\pm 0,2^\circ$ ,  $22,2\pm 0,5^\circ$ , например,  $22,2\pm 0,2^\circ$  и  $25,6\pm 0,5^\circ$ , например,  $25,6\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме наблюдается при угле преломления  $2\theta$   $25,6\pm 0,5^\circ$ , например,  $25,6\pm 0,2^\circ$ . По существу в чистом веществе кристаллической фосфатной соли сепиаптерина, пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 15. Альтернативно или дополнительно, кристаллическая фосфатная соль сепиаптерина характеризуется кривой DSC, показывающей три эндотермы при  $125,9$ ,  $152,1$  и  $157,6^\circ\text{C}$ .

Таблица 15

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная 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 кристаллическая малонатная соль сепиаптерина характеризуется пиками на рентгеновской дифрактограмме, наблюдаемыми при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере при  $6,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $6,9\pm 0,2^\circ$ ,  $22,7\pm 0,5^\circ$ , например,  $22,7\pm 0,2^\circ$  и  $23,8\pm 0,5^\circ$ , например,  $23,8\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме наблюдается при угле преломления  $2\theta$   $6,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $6,9\pm 0,2^\circ$ . По существу в чистом веществе кристаллической малонатной соли сепиаптерина, пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 16. Альтернативно или дополнительно, кристаллическая малонатная соль сепиаптерина характеризуется кривой DSC, показывающей момент плавления при  $115,8^\circ\text{C}$ .

Таблица 16

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная 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 кристаллическая L-тарtratная соль сепиаптерина характеризуется пиками на рентгеновской дифрактограмме, наблюдаемыми при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере при  $7,3\pm 0,5^\circ$ , например,  $7,3\pm 0,2^\circ$ ,  $14,2\pm 0,5^\circ$ , например,  $14,2\pm 0,2^\circ$  и  $21,8\pm 0,5^\circ$ , например,  $21,8\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме наблюдается при угле преломления  $2\theta$   $6,9\pm 0,5^\circ$ , например,  $6,9\pm 0,2^\circ$ . По существу в чистом веществе кристаллической L-тарtratной соли сепиаптерина, пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 17. Альтернативно или дополнительно, кристаллическая L-тарtratная соль сепиаптерина характеризуется кривой DSC, показывающей две эндотермы при  $97,2$  и  $160,6^\circ\text{C}$ .

Таблица 17

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная 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 кристаллическая гентизатная соль сепиаптерина характери-

зуются пиками на рентгеновской дифрактограмме, наблюдаемыми при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере при  $7,1\pm 0,5^\circ$ , например,  $7,1\pm 0,2^\circ$ ,  $8,7\pm 0,5^\circ$ , например,  $8,7\pm 0,2^\circ$  и  $26,7\pm 0,5^\circ$ , например,  $26,7\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме наблюдается при угле преломления  $2\theta$   $7,1\pm 0,5^\circ$ , например,  $7,1\pm 0,2^\circ$ . По существу в чистом веществе кристаллической гентизатной соли сепиаптерина, пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 18. Альтернативно или дополнительно, кристаллическая гентизатная соль сепиаптерина характеризуется кривой DSC, показывающей три эндотермы при  $70,5$ ,  $128,2$  и  $184,7^\circ\text{C}$ .

Таблица 18

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная 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
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 кристаллическая фумаратная соль сепиаптерина характеризуется пиками на рентгеновской дифрактограмме, наблюдаемыми при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере при  $11,3\pm 0,5^\circ$ , например,  $11,3\pm 0,2^\circ$ ,  $24,0\pm 0,5^\circ$ , например,  $24,0\pm 0,2^\circ$  и  $28,2\pm 0,5^\circ$ , например,  $28,2\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме наблюдается при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере  $24,0\pm 0,5^\circ$ , например,  $24,0\pm 0,2^\circ$ . По существу в чистом веществе кристаллической фумаратной соли сепиаптерина, пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 19. Альтернативно или дополнительно, кристаллическая фумаратная соль сепиаптерина характеризуется кривой DSC, показывающей две эндотермы при  $114,3$  и  $229,7^\circ\text{C}$ .

Таблица 19

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная 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
28,3	33,26
32,7	6,35

36,0	3,28
38,5	6,02

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль сепиаптерина характеризуется пиками на рентгеновской дифрактограмме, наблюдаемыми при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере при  $7,6\pm 0,5^\circ$ , например,  $7,6\pm 0,2^\circ$ ,  $10,7\pm 0,5^\circ$ , например,  $10,7\pm 0,2^\circ$  и  $24,0\pm 0,5^\circ$ , например,  $24,0\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме наблюдается при угле преломления  $2\theta$   $7,6\pm 0,5^\circ$ , например,  $7,6\pm 0,2^\circ$ . По существу в чистом веществе кристаллической гликолятной соли сепиаптерина, пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 20. Альтернативно или дополнительно, кристаллическая гликолятная соль сепиаптерина характеризуется кривой DSC, показывающей две эндотермы при  $133,9$  и  $147,7^\circ\text{C}$ .

Таблица 20

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная 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 кристаллическая ацетатная соль сепиаптерина характеризуется пиками на рентгеновской дифрактограмме, наблюдаемыми при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере при  $6,2\pm 0,5^\circ$ , например,  $6,2\pm 0,2^\circ$ ,  $12,0\pm 0,5^\circ$ , например,  $12,0\pm 0,2^\circ$  и  $18,1\pm 0,5^\circ$ , например,  $18,1\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме наблюдается при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере  $6,2\pm 0,5^\circ$ , например,  $6,2\pm 0,2^\circ$ . По существу в чистом веществе кристаллической ацетатной соли сепиаптерина, пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 21. Альтернативно или дополнительно, кристаллическая ацетатная соль сепиаптерина характеризуется кривой DSC, показывающей две эндотермы при  $146,1^\circ\text{C}$  и  $175,4^\circ\text{C}$ .

Таблица 21

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная 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 некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 сульфатной соли сепиаптерина характеризуется пиками на рентгеновской дифрактограмме, наблюдаемыми при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере при  $5,1\pm 0,5^\circ$ , например,  $5,1\pm 0,2^\circ$ ,  $7,8\pm 0,5^\circ$ , например,  $7,8\pm 0,2^\circ$  и  $23,0\pm 0,5^\circ$ , например,  $23,0\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме наблюдается при угле преломления  $2\theta$   $5,1\pm 0,5^\circ$ , например,  $5,1\pm 0,2^\circ$ . По существу в чистом веществе кристаллической формы 1 сульфатной соли сепиаптерина, пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 22. Альтернативно или дополнительно, кристаллическая форма 1 сульфатной соли сепиаптерина характеризуется кривой DSC, показывающей три эндотермы при  $94,5$ ,  $158,3$  и  $209,9^\circ\text{C}$ .

Таблица 22

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная 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 кристаллическая форма 2 сульфатной соли сепиаптерина характеризуется пиками на рентгеновской дифрактограмме, наблюдаемыми при угле преломления  $2\theta$  по меньшей мере при  $7,8\pm 0,5^\circ$ , например,  $7,8\pm 0,2^\circ$ ,  $8,8\pm 0,5^\circ$ , например,  $8,8\pm 0,2^\circ$  и  $24,1\pm 0,5^\circ$ , например,  $24,1\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления наиболее интенсивный пик на рентгеновской дифрактограмме наблюдается при угле преломления  $2\theta$   $8,8\pm 0,5^\circ$ , например,  $8,8\pm 0,2^\circ$ . По существу в чистом веществе кристаллической формы 2 сульфатной соли сепиаптерина, пики можно наблюдать при углах преломления  $2\theta$ , как указано в табл. 23.

Таблица 23

Положение [ $2\theta^\circ$ ] ( $\pm 0,5$ , например, $\pm 0,2$ )	Относительная интенсивность
5,0	4,71
7,9	72,24
8,8	100,00
14,5	19,26
15,7	59,40
16,1	8,69
17,2	14,82
17,7	10,89
19,3	9,92
20,2	9,60
23,7	15,38
24,2	43,88
25,0	11,44
26,8	16,81
28,7	16,07
29,4	13,84
31,3	17,14
31,7	7,26
35,7	5,75

В настоящем изобретении может использоваться фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый эксципиент и эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли. Примеры фармацевтических композиций сепиаптерина и его солей можно найти в WO 2019/046849 и WO 2019/232120, композиции которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Фармацевтически приемлемый эксципиент может быть любым из обычно используемых и ограничивается только химико-физическими критериями, такими как растворимость и способ введения. Специалисту в данной области будет понятно, что в дополнение к следующим описанным фармацевтическим композициям сепиаптерин может быть получен в виде комплексов включения, таких как комплексы включения циклодекстрина или липосомы.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, описанные в настоящем документе, например носители, адъюванты, эксципиенты или разбавители, хорошо известны специалистам в данной области и являются общедоступными. Предпочтительно, чтобы фармацевтически приемлемый эксципиент был химически инертным по отношению к сепиаптерину и который не имеет вредных побочных эффектов или

токсичности в условиях применения.

Лекарственные формы, увеличивающие время удерживания в желудке и/или передней кишке/

Гастроретентивная доставка лекарственного средства представляет собой подход, при котором лекарственная форма предназначена для более длительного пребывания в желудке, например, до полного высвобождения лекарственного средства.

Биоадгезивные лекарственные формы используют полимеры, которые способны прилипнуть к поверхностям и приводят к контролируемому высвобождению лекарственного средства. Биоадгезивные полимеры могут быть анионными (например, карбоксиметилцеллюлоза, альгиновая кислота, полиакриловая кислота, пектин, каррагинан, поликарбофил или карбомер); катионные (например, хитозан, полилизин или полибрен) или неионогенные (например, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, декстран или гидроксипропилметилцеллюлоза).

Лекарственные формы высокой плотности предназначены для нахождения в желудке на более низком уровне, чем сфинктер привратника, и, таким образом, избегать опорожнения. Эксципиенты, подходящие для лекарственных форм с высокой плотностью, включают порошок железа, сульфат бария, оксид цинка и оксид титана.

Расширяемые лекарственные формы предназначены для расширения в желудке, чтобы быть больше, чем сфинктер привратника, и, таким образом, избежать опорожнения. Например, лекарственные формы, включающие ядро лекарственного средства, набухающий гидроколлоид и внешний полупроницаемый полимер, подходят для расширяемых лекарственных форм.

Суперпористые гидрогелевые лекарственные формы разработаны аналогично расширяемым лекарственным формам для расширения в желудке, чтобы они были больше, чем сфинктер привратника. Суперпористые гидрогелевые лекарственные формы могут включать полимеры, такие как кроскармеллоза натрия.

Плавающие лекарственные формы разработаны таким образом, чтобы иметь меньшую плотность, чем желудочный сок. Плавающие лекарственные формы могут включать композиции, включающие ионообменную смолу, рафт-систему, надувную камеру, шипучую смесь, набухающий гидроколлоид или систему, состоящую из множества частиц.

Антиоксиданты.

Сепиаптерин склонен к быстрому окислению при воздействии воздуха. Соответственно, фармацевтические композиции по изобретению могут включать антиоксиданты. Антиоксидант может минимизировать окислительную деградацию сепиаптерина. Примеры антиоксидантов включают, но не ограничиваются ими, аскорбиновую кислоту, токоферол, ретинол, аскорбилпальмитат, N-ацетилцистеин, глутатион, этилендиаминтетрауксусную кислоту, бисульфит натрия, метабисульфит натрия, тиомочевину, бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол и витамин Е. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции изобретения включают аскорбиновую кислоту, токоферол, ретинол, аскорбилпальмитат, N-ацетилцистеин, глутатион, бутилированный гидрокситолуол и/или бутилированный гидроксианизол в качестве антиоксиданта.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает менее 10% антиоксиданта по массе, например, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1% или по существу не содержит антиоксидант. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает 2-9% антиоксиданта от общей массы, 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 антиоксиданта, указанной USP, например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит примерно 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% максимальной суточной дозы антиоксиданта, указанной в USP. В некоторых вариантах осуществления отношение сепиаптерина 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 по массе.

Диспергирующие вещества.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по изобретению включают по меньшей мере одно диспергирующее вещество. Диспергирующее вещество может вызвать отделение частиц в композиции, например, высвобождение их лекарственных веществ при контакте с влагой. Примеры диспергирующих веществ включают, но не ограничиваются ими, сшитый поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу (например, соль кроскармеллозы, например, кроскармеллоза натрия), крахмал (например, натрия крахмала гликолят), или альгиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления диспергирующее вещество в фармацевтической композиции представляет собой карбоксиметилцеллюлозу, такую как фармацевтически приемлемая соль кроскармеллозы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может включать 0,1-1,5% диспергирующего вещества по общей массе, например, примерно 0,1, 0,5, 1 или 1,5%. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает менее 1,5% диспергирующего вещества, например, менее 1%, менее 0,5%, или менее 0,1% по общей массе.

Антислеживающие агенты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по изобретению включают

по меньшей мере один антислеживающий агент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по изобретению включают по меньшей мере два антислеживающих агента. Примеры антислеживающих агентов включают коллоидный диоксид кремния, микрокристаллическую целлюлозу, трикальцийфосфат, микрокристаллическую целлюлозу, стеарат магния, бикарбонат натрия, ферроцианид натрия, ферроцианид калия, ферроцианид кальция, фосфат кальция, силикат натрия, коллоидный диоксид кремния, силикат кальция, трисиликат магния, тальк, алюмосиликат натрия, алюмосиликат калия, алюмосиликат кальция, бентонит, силикат алюминия, стеариновую кислоту и полидиметилсилоксан. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один антислеживающий агент представляет собой коллоидный диоксид кремния или микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может включать 65-75% антислеживающего агента по общей массе, например, примерно 65, 67, 70, 73 или 75%. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает как коллоидный диоксид кремния, так и микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает 60-65% микрокристаллической целлюлозы по общей массе и 5-7% коллоидного диоксида кремния по общей массе.

#### Растворитель.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по изобретению комбинируют с растворителем перед введением, например, растворителем с вязкостью приблизительно 50-1750 сантипуаз (сП). Один тип суспендирующего агента, который можно использовать, представляет собой комбинацию глицерина и сахарозы в воде (например, пероральная смесь MEDISCA® с 2,5% глицерина и 27% сахарозы в воде). Соответствующее количество композиции может быть добавлено к смеси растворителя и взбалтывается, чтобы суспендировать композицию непосредственно перед введением.

Другие суспендирующие агенты также могут использоваться в качестве растворителя. Примеры суспендирующих агентов включают агар, альгиновую кислоту, натрий карбоксиметилцеллюлозу, каррагинан, декстрин, желатин, гуаровую камедь, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, метилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, повидон, трагакант, ксантановую камедь или другие суспендирующие агенты, известные в данной области.

#### Режим дозирования.

Сепиаптерин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы в любой подходящей дозе. Подходящие дозы и режимы дозирования можно определить с помощью обычных методов определения диапазона. Как правило, лечение начинают с меньших доз, которые меньше оптимальной дозы. После этого дозу увеличивают небольшими приращениями до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный эффект в данных обстоятельствах. Для удобства общая суточная доза может быть разделена и при желании может вводиться частями в течение дня. В надлежащих дозах и при подходящем введении определенных соединений настоящее изобретение обеспечивает широкий спектр ответных реакций. Как правило, дозы варьируются от примерно 2,5 до примерно 150 мг/кг массы тела субъекта, подлежащего лечению/день, например 60 мг/кг/день. Например, в вариантах осуществления сепиаптерин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить от примерно 20 до примерно 150 мг/кг, от примерно 20 до примерно 60 мг/кг, от примерно 40 до примерно 100 мг/кг, от примерно 100 до примерно 150 мг/кг, от примерно 60 до примерно 120 мг/кг, от примерно 80 до примерно 100 мг/кг, от примерно 40 до примерно 60 мг/кг, от примерно 2,5 до примерно 20 мг/кг, от примерно 2,5 до примерно 10 мг/кг или от примерно 2,5 до примерно 5 мг/кг массы тела субъекта в день, один или несколько раз в день, для получения желаемого терапевтического эффекта.

В некоторых вариантах осуществления сепиаптерин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть получены в виде стандартных твердых пероральных лекарственных форм, таких как частицы. В этих вариантах осуществления каждая стандартная твердая пероральная лекарственная форма, например, саше, может содержать любое подходящее количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, каждая твердая пероральная лекарственная форма может содержать примерно 2,5 мг, примерно 5 мг, примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг, примерно 500 мг, примерно 750 мг, примерно 1 г, примерно 1,25 г или примерно 1,5 г.

Сепиаптерин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы для получения жидких лекарственных форм, таких как раствор, суспензия или эмульсия. Лекарственные формы, подходящие для перорального введения, включают, но не ограничиваются ими, (а) капсулы, саше, таблетки, пастилки и троше, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента в виде твердых веществ или гранул; (б) порошки; (с) жидкие растворы, такие как эффективное количество соединения, растворенного в разбавителях, таких как вода, физиологический раствор или апельсиновый сок; (д) суспензии в соответствующей жидкости и (е) подходящие эмульсии. Предпочтительными являются твердые пероральные лекарственные формы, такие как капсулы, таблетированные формы и порошкообразные формы. Капсулы могут быть обычного типа с твердой или мягкой желатиновой оболочкой, со-

держачие, например, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества и инертные наполнители, такие как лактоза, сахароза, фосфат кальция и кукурузный крахмал. Таблетированные формы могут включать один или несколько из лактозы, сахарозы, маннита, кукурузного крахмала, картофельного крахмала, альгиновой кислоты, микрокристаллической целлюлозы, акации, желатина, гуаровой камеди, коллоидного диоксида кремния, кроскармеллозы натрия, талька, стеарата магния, стеарата кальция, стеарата цинка, стеариновой кислоты и другие эксципиенты, красители, разбавители, буферные агенты, разрыхлители, увлажняющие агенты, консерванты, вкусовые агенты и фармакологически совместимые эксципиенты. Формы для рассасывания могут содержать активный ингредиент в ароматизаторе, обычно сахарозу и аравийскую камедь или трагакант, а также пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь, эмульсии, гели и тому подобное, содержащие, в дополнение к активному ингредиенту, такие эксципиенты, которые известны в данной области.

Лекарственные формы, подходящие для перорального и/или парентерального введения, включают водные и неводные, изотонические стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые делают препарат изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты, солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы и консерванты. Соединение можно вводить в физиологически приемлемом разбавителе в фармацевтическом эксципиенте, таком как стерильная жидкость или смесь жидкостей, включая воду, физиологический раствор, водную декстрозу и родственные растворы сахаров, 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 полиэтиленгликоль 400, масло, жирная кислота, сложный эфир жирной кислоты или глицерид или ацетилированный 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 эмульгирующие вещества и другие фармацевтические адьюванты.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям в перорально переносимой форме, которая содержит терапевтически эффективное количество сепиаптерина и менее 10% антиоксиданта. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой гранулированный препарат, который диспергирован в фармацевтически приемлемом эксципиенте, например, композиция может быть смешана с водой и проглочена субъектом (например, в течение 5-10 мин). Подходящие лекарственные формы для использования в настоящем изобретении можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA 22<sup>nd</sup> ed., 2010. За исключением случаев, когда любой обычный эксципиент несовместим с активным ингредиентом, предполагается его использование 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 требует FDA Office of Biological Standards.

Твердая лекарственная форма для перорального приема.

Лекарственные формы для перорального применения включают частицы, содержащие активный(е) ингредиент(ы) в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, и такие лекарственные формы известны специалистам в данной области (например, патенты США № 5817307, 5824300, 5830456, 5846526, 5882640, 5910304, 6036949, 6036949, 6372218, включенные в настоящее описание посредством ссылки). Эксципиенты могут быть, например, инертными разбавителями или наполнителями (например, сахароза, сорбит, сахар, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмалы, включая картофельный крахмал, карбонат кальция, хлорид натрия, лактоза, фосфат кальция, сульфат кальция или фосфат натрия); гранулирующими агентами и разрыхлителями (например, производные целлюлозы, включая микрокристаллическую целлюлозу, крахмалы, включая картофельный крахмал, кроскармеллоза натрия, альгинаты или альгиновая кислота); связующие вещества (например, сахароза, глюкоза, сорбит, аравийская камедь, альгиновая кислота, альгинат натрия, желатин, крахмал, прежелатинизированный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, алюмосиликат магния, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, поливинилпирролидон или полиэтиленгликоль); и смазывающими агентами, скользящими веществами, антиадгезивными средствами (например, стеарат магния, стеарат цинка, стеариновая кислота, диоксиды кремния, гидрогенизированные растительные масла или тальк), и антислеживающими агентами (например, коллоидный диоксид кремния, микрокристаллическую целлюлозу, трикальцийфосфат, микрокристаллическую целлюлозу, стеарат магния, бикарбонат натрия, ферроцианид натрия, ферроцианид калия, ферроцианид кальция, фосфат кальция, силикат натрия, коллоидный диоксид кремния, силикат кальция, трисиликат магния, тальк, алюмосиликат натрия, алюмосиликат калия, алюмосиликат кальция, бентонит, силикат алюминия, стеариновую кислоту, полидиметилсилоксан). Другими фармацевтически приемлемыми эксципиентами могут быть красители, вкусовые агенты, смягчители, увлажнители и буферные агенты. В некоторых вариантах осуществления эксципиенты (например, вкусовые агенты) упакованы вместе с композицией. В

некоторых вариантах осуществления эксципиенты (например, вкусовые агенты) упакованы отдельно от композиции (например, объединяют с композицией перед введением).

Твердые композиции по изобретению могут включать покрытие, приспособленное для защиты композиции от нежелательных химических изменений (например, химического разложения перед высвобождением активных веществ). Покрытие может быть нанесено на твердую лекарственную форму способом, аналогичным описанному в Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, выше.

Порошки и грануляты могут быть получены с использованием ингредиентов, описанных выше, обычным способом с использованием, например, смесителя, аппарата с псевдоожиженным слоем, аппарата для затвердевания расплава, роторного гранулятора, экструдера/сферонизатора или оборудования для высушивания распылением.

Способы лечения.

Сепиаптерин может служить полезным терапевтическим средством при заболеваниях, связанных с повышением концентрации фенилаланина в крови, таких как гиперфенилаланинемия или фенилкетонурия. Как описано в настоящем документе, можно лечить различные формы этих заболеваний, например, гиперфенилаланинемию, вызванную фенилкетонурией, тетрагидробиоптерин-чувствительную фенилкетонурию, сепиаптерин-чувствительную фенилкетонурию, классическую фенилкетонурию и/или неклассическую фенилкетонурию. Таким образом, различные формы сепиаптерина или его соли в соответствии с настоящим изобретением можно вводить субъекту в количестве, эффективном для лечения или облегчения заболевания, расстройства или состояния.

Субъекты, получавшие лечение способами, описанными в настоящем документе, обычно имеют концентрацию фенилаланина в крови (например, неконтролируемую концентрацию фенилаланина в крови) более 120 мкмоль/л, (например, более 200 мкмоль/л, более 300 мкмоль/л, более 360 мкмоль/л, более 400 мкмоль/л, более 450 мкмоль/л, более 500 мкмоль/л, более 550 мкмоль/л, более 600 мкмоль/л, более 650 мкмоль/л, более 700 мкмоль/л, более 800 мкмоль/л, более 900 мкмоль/л, более 1000 мкмоль/л, более 1100 мкмоль/л или более 1200 мкмоль/л). Субъекты также могут быть стратифицированы по концентрации фенилаланина в крови (например, неконтролируемой концентрации фенилаланина в крови) от 120 до 360 мкмоль/л, от 360 до 600 мкмоль/л, от 600 до 1200 мкмоль/л или более 1200 мкмоль/л.

Субъекты с недостаточным снижением уровня фенилаланина в крови при существующей терапии (например, диета с ограничением фенилаланина, сапроптерин или пегвалиаза-ppqz) также могут получать лечение способами, описанными в настоящем документе. Например, у субъекта, получающего лечение, отличное от сепиаптерина, может быть концентрация фенилаланина в крови более 120 мкмоль/л (например, более 200 мкмоль/л, более 300 мкмоль/л, более 360 мкмоль/л, более 400 мкмоль/л, более 450 мкмоль/л, более 500 мкмоль/л, более 550 мкмоль/л, более 600 мкмоль/л, более 650 мкмоль/л, более 700 мкмоль/л, более 800 мкмоль/л, более 900 мкмоль/л, более 1000 мкмоль/л, более 1100 мкмоль/л, или более 1200 мкмоль/л) при существующем лечении.

Введение сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли может снизить концентрацию фенилаланина в крови субъекта до менее 600 мкмоль/л, например, менее 360 мкмоль/л или менее 120 мкмоль/л, например, от 120 до 360 мкмоль/л или от 360 до 600 мкмоль/л. Альтернативно или дополнительно, введение сепиаптерина может снизить концентрацию фенилаланина в крови субъекта, например, до введения сепиаптерина, по меньшей мере на 10% (например, 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% или от примерно 10 до примерно 30%, от примерно 20 до примерно 40%, от примерно 30 до примерно 50%, от примерно 40 до примерно 60%, от примерно 50 до примерно 70%, от примерно 60 до примерно 80% или от примерно 70 до примерно 90%). Снижение может быть определено после введения через по меньшей мере 1 неделю (например, через 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, по меньшей мере примерно через 2 недели, по меньшей мере примерно через 3 недели, по меньшей мере примерно через 4 недели, по меньшей мере примерно через 5 недель, по меньшей мере примерно через 6 недель). Введение сепиаптерина может также привести к концентрации ВН4 по меньшей мере 50 нг/мл (например, по меньшей мере 60 нг/мл, по меньшей мере 100 нг/мл, по меньшей мере 200 нг/мл, по меньшей мере 400 нг/мл, по меньшей мере 600 нг/мл, по меньшей мере 1000 нг/мл, или по меньшей мере 2000 нг/мл или от 50 до 100 нг/мл от 60 до 400 нг/мл, от 200 до 600 нг/мл, от 400 до 1000 нг/мл, или от 600 до 1500 нг/мл) в плазме субъекта в течение 10 ч после введения.

Субъект может не отвечать на лечение сапроптеринном или его фармацевтически приемлемой солью (например, сапроптерина дигидрохлорид) или пегвалиазой-ppqz. Например, концентрация в плазме крови субъекта могла снизиться менее чем на 20% после введения пегвалиазы-ppqz. Например, концентрация в плазме крови субъекта снижалась менее чем на 30% при введении по меньшей мере примерно 10 мг/кг (например, по меньшей мере примерно 15 мг/кг, по меньшей мере примерно 20 мг/кг) сапроптерина или его фармацевтически приемлемой соли (например, сапроптерина дигидрохлорид), или снижалась менее чем на 20% после введения по меньшей мере примерно 20 мг один раз в день пегвалиазы-ppqz в течение по меньшей мере 8 дней (например, по меньшей мере 14 дней, по меньшей мере 21 дня, по меньшей мере 28 дней, по меньшей мере 30 дней). В некоторых вариантах осуществления концентрация

в плазме крови субъекта снижалась менее чем на 15-30% после введения, например, по меньшей мере примерно 10 мг/кг (например, по меньшей мере примерно 15 мг/кг, по меньшей мере примерно 20 мг/кг) сапроптерина или его фармацевтически приемлемой соли (например, сапроптерина дигидрохлорид). В некоторых вариантах осуществления концентрация в плазме крови субъекта снижалась менее чем на 30% после введения, например, по меньшей мере примерно 10 мг/кг (например, по меньшей мере примерно 15 мг/кг, по меньшей мере примерно 20 мг/кг) сапроптерина или его фармацевтически приемлемой соли (например, сапроптерина дигидрохлорид). В некоторых вариантах осуществления концентрация в плазме крови субъекта снижалась менее чем на 20% после введения, например, по меньшей мере примерно 10 мг/кг (например, по меньшей мере примерно 15 мг/кг, по меньшей мере примерно 20 мг/кг) сапроптерина или его фармацевтически приемлемой соли (например, сапроптерина дигидрохлорид). В некоторых вариантах осуществления концентрация в плазме крови субъекта снижалась менее чем на 15% после введения, например, по меньшей мере примерно 10 мг/кг (например, по меньшей мере примерно 15 мг/кг, по меньшей мере примерно 20 мг/кг) сапроптерина или его фармацевтически приемлемой соли (например, сапроптерина дигидрохлорид). В некоторых вариантах осуществления концентрация в плазме крови субъекта составляла более 120 мкмоль/л (например, более 200 мкмоль/л, более 300 мкмоль/л, более 360 мкмоль/л, более 400 мкмоль/л, более 450 мкмоль/л, более 500 мкмоль/л, более 550 мкмоль/л, более 600 мкмоль/л, более 650 мкмоль/л, более 700 мкмоль/л, более 800 мкмоль/л, более 900 мкмоль/л, более 1000 мкмоль/л, более 1100 мкмоль/л или более 1200 мкмоль/л) после введения сапроптерина или его фармацевтически приемлемой соли, (например, сапроптерина дигидрохлорид) в течение по меньшей мере 8 дней (например, по меньшей мере 14 дней, по меньшей мере 21 дня, по меньшей мере 28 дней, по меньшей мере 30 дней) или по меньшей мере примерно 20 мг один раз в день пегвалиази-рqrz в течение по меньшей мере 16 недель (например, по меньшей мере 18 недель, по меньшей мере 20 недель, по меньшей мере 22 недель, по меньшей мере 24 недель). Например, концентрация в плазме крови субъекта составляла более 120 мкмоль/л (например, более 200 мкмоль/л, более 300 мкмоль/л, более 360 мкмоль/л, более 400 мкмоль/л, более 450 мкмоль/л, более 500 мкмоль/л, более 550 мкмоль/л, более 600 мкмоль/л, более 650 мкмоль/л, более 700 мкмоль/л, более 800 мкмоль/л, более 900 мкмоль/л, более 1000 мкмоль/л, более 1100 мкмоль/л, или более 1200 мкмоль/л) после введения по меньшей мере примерно 10 мг/кг (например, по меньшей мере примерно 15 мг/кг, по меньшей мере примерно 20 мг/кг) сапроптерина или его фармацевтически приемлемой соли (например, сапроптерина дигидрохлорид) в течение по меньшей мере 8 дней (например, по меньшей мере 14 дней, по меньшей мере 21 дня, по меньшей мере 28 дней, по меньшей мере 30 дней) или по меньшей мере примерно 20 мг один раз в день пегвалиази-рqrz в течение по меньшей мере 16 недель (например, по меньшей мере 18 недель, по меньшей мере 20 недель, по меньшей мере 22 недель, по меньшей мере 24 недель).

Субъекту также может быть назначен сепиаптерин после прекращения лечения пегвалиазой-рqrz из-за нежелательного явления (например, анафилаксия, реакция в месте инъекции, артралгия, реакции гиперчувствительности, головная боль, генерализованная кожная реакция продолжительностью не менее 14 дней, зуд, тошнота, боль в животе, орофарингеальная боль, рвота, кашель, диарея и/или утомляемость). Риск нежелательных явлений (например, головная боль, ринорея, фаринголарингеальная боль, диарея, рвота, кашель и/или заложенность носа) может быть снижен по сравнению с субъектом, которому вводили по меньшей мере 10 мг/кг (например, по меньшей мере 15 мг/кг, по меньшей мере 20 мг/кг) сапроптерина или его фармацевтически приемлемой соли (например, сапроптерина дигидрохлорид) и/или переносимость.

В некоторых вариантах осуществления субъект находится на диете с ограничением фенилаланина (например, субъект находится на диете, включающей заменитель молока или смесь, такую как Фенил-фри 2, и определенное количество фруктов, овощей, хлеба, макаронных изделий и злаков). В некоторых вариантах осуществления субъект не находится на диете с ограничением фенилаланина (например, субъект не находится на диете, включающей заменитель молока или смесь, такую как Фенил-фри 2, и определенное количество фруктов, овощей, хлеба, макаронных изделий и злаков). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет среднее потребление фенилаланина менее 3000 мг/день (например, менее 2500 мг/день, менее 2000 мг/день, менее 1500 мг/день, менее 1000 мг/день, менее 500 мг/день). Лечение сепиаптерином может привести к снижению концентрации фенилаланина в крови (например, ниже 600, 360 или 120 мкмоль/л) в сочетании с потреблением фенилаланина или потребления натурального белка. Например, субъект может потреблять фенилаланин по меньшей мере примерно 1000 мг/день (например, по меньшей мере примерно 1100 мг/день, по меньшей мере примерно 1200 мг/день, по меньшей мере примерно 1300 мг/день, по меньшей мере примерно 1400 мг/день, по меньшей мере примерно 1500 мг/день, по меньшей мере примерно 1600 мг/день, по меньшей мере примерно 1700 мг/день, по меньшей мере примерно 1800 мг/день, по меньшей мере примерно 1900 мг/день, или по меньшей мере примерно 2000 мг/день или от 1000 до 1400 мг/день, от 1200 до 1600 мг/день, от 1300 до 1700 мг/день, от 1600 до 2000 мг/день, от 1800 до 2400 мг/день, от 2000 до 3000 мг/день, от 3000 до 4000 мг/день, от 4000 до 5000 мг/день). В некоторых вариантах осуществления менее 25% (например, менее 20%, менее 15%, менее 10% или менее 5%) белка в питании субъекта составляет натуральный белок или более 25% (например, более 30%, более 40%, бо-

лее 50%, более 60%, более 70%, более 80%, более 90%, более 95%, более 99%) белка в питании субъекта составляет натуральный белок. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет потребление натурального белка более 10 г/день (например, более 20 г/день, более 30 г/день, более 40 г/день, более 50 г/день, более 60 г/день, более 70 г/день, более 80 г/день или от примерно 10 до примерно 30 г/день, от примерно 20 до примерно 40 г/день, от примерно 30 до примерно 50 г/день, от примерно 40 до примерно 60 г/день, от примерно 50 до примерно 70 г/день, от примерно 60 до примерно 80 г/день). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект имеет потребление натурального белка менее 10 г/день (например, менее 5 г/день или от примерно 5 до примерно 10 г/день).

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет фенилкетонурию, определяемую как любое предыдущее измерение Phe в крови  $>360$  мкмоль/л плюс по меньшей мере одно измерение  $>450$  мкмоль/л или среднее из трех последних измерений Phe в крови  $>450$  мкмоль/л. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет фенилкетонурию, определяемую как любое предыдущее измерение Phe в крови  $>360$  мкмоль/л плюс по меньшей мере одно измерение  $>450$  мкмоль/л или среднее из трех последних измерений Phe в крови  $>450$  мкмоль/л. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет классическую фенилкетонурию, определяемую как любое задокументированное предыдущее измерение уровня Phe в крови по меньшей мере 1200 мкмоль/л.

В некоторых вариантах осуществления субъект является ребенком (например, субъекту менее 18 лет, менее 17 лет, менее 16 лет, менее 15 лет, менее 14 лет, менее 13 лет, менее 12 лет, менее 11 лет, менее 10 лет, менее 9 лет, менее 8 лет, менее 7 лет, менее 6 лет, менее 5 лет, менее 4 лет, менее 3 лет, менее 2 лет, менее 1 года). В некоторых вариантах осуществления субъект является взрослым (например, субъекту более 18 лет).

В некоторых вариантах осуществления лечение может усиливать нейрокогнитивную функцию субъекта (например, увеличение исполнительной функции, снижение тревожности, уменьшение симптомов синдрома дефицита внимания/гиперактивности и/или уменьшение случаев спутанности сознания). Изменения в управляющей функции могут быть определены с помощью оценки, такой как Поведенческая оценка синдрома нарушения исполнительных функций (BADS), Поведенческий опросник по оценке управляющих функций (BRIEF или Mini-BRIEF), шкала Баркли для оценки дефицита исполнительного функционирования (BDEFS), шкала поведенческого дисконтоля (BDS), ASEBA лист наблюдения за поведением ребенка (CBLC), комплексный опросник исполнительной функции (CEFI), CogScreen, тест на устойчивость внимания (CPT), вербальные ассоциации на заданную букву (COWAT), тест на внимание d2, система оценки управляющих функций Делис-Каплан (D-KEFS), цифровой тест на внимательность, тест на беглость речи, тест категорий Халстеда, тесты Хейлинга и Брикстона, игровая задача Айова, нейрокогнитивная оценка Каплана Бэйкреста (KBNA), краткая процедура нейропсихологической оценки Кауфмана, шкала перегрузки мозга ненужной информацией, слуховой тест на сложение в заданном темпе (PASAT), качества жизни при фенилкетонурии (PKU-QOL), тест Рея-Остеррица со сложными фигурами, тест беглости Раффа, тест Струпа, задачи исполнительного контроля, тест на концентрацию и избирательное внимание (Т.О.В.А.), тест "Башня Лондона", тест следования по маршруту (TMT) или формы А и В теста "оставления следов", Висконсинский тест сортировки карточек (WCST), тест на сопоставление символов и цифр, или Кембриджская автоматизированная батарея нейропсихологического тестирования (CANTAB), например, путем измерения времени реакции, объема зрительно-пространственной памяти, пространственной рабочей памяти, быстрой обработки цифровой информации, устойчивого внимания и/или задания стоп-сигнала. Лечение может привести к улучшению внимания и/или настроения, например, по шкале ADHD-RS 5 (или ее оценке невнимательности) и/или шкале профиля состояний настроения (POMS). Лечение может привести к улучшению качества сна и/или уменьшению симптомов, связанных с депривацией сна.

Сепиаптерин можно вводить с пищей или нет. Не ограничиваясь какой-либо теорией, введение сепиаптерина с пищей приводит к увеличению экспозиции ВН4 в плазме, например, за счет снижения скорости всасывания сепиаптерина. Если введенный сепиаптерин быстро всасывается, например, при введении на голодный желудок, сепиаптеринредуктаза и/или дигидрофолатредуктаза в клетках могут насыщаться выше  $V_{max}$ , в результате чего по меньшей мере часть введенного сепиаптерина покидает клетку, не восстанавливаясь до 7,8-дигидробиоптерина и впоследствии до ВН4. Этот избыток сепиаптерина может затем выводиться из организма без превращения в ВН4, что приводит к более низким уровням ВН4 в плазме по сравнению с введением сепиаптерина с пищей, что снижает скорость или продлевает всасывание сепиаптерина и приводит к скорости реакции ниже, на уровне или немного выше  $V_{max}$  для насыщения субстратом фермента сепиаптеринредуктазы и/или дигидрофолатредуктазы. Прием сепиаптерина с пищей неожиданно приводит к увеличению максимальной концентрации ВН4 в плазме ( $C_{max}$ ) и степени воздействия, измеряемой площадью под кривой зависимости концентрации препарата от времени от нуля до последней концентрации ( $AUC_{last}$ ) ВН4 по сравнению с приемом без пищи. Например, эффективное количество сепиаптерина представляет собой количество (например, от 2,5 до 100 мг/кг на дозу), достаточное для получения концентрации ВН4 по меньшей мере 50 нг/мл (например, по меньшей мере 60 нг/мл, по меньшей мере 100 нг/мл, по меньшей мере 200 нг/мл, по меньшей мере 400 нг/мл,

по меньшей мере 600 нг/мл, по меньшей мере 1000 нг/мл, или по меньшей мере 2000 нг/мл, или от 50 до 100 нг/мл, от 60 до 400 нг/мл, от 200 до 600 нг/мл, от 400 до 1000 нг/мл, или от 600 до 1500 нг/мл) в плазме субъекта в течение 10 ч после приема с пищей. Эффективное количество может включать дозу, которая по меньшей мере на 5% (по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 110%, по меньшей мере на 120%, по меньшей мере на 130%, по меньшей мере на 140%, или по меньшей мере на 150%) ниже дозы, достаточной для получения максимальной концентрации ВН4 в плазме ( $C_{max}$ ) по меньшей мере 50 нг/мл (например, по меньшей мере 60 нг/мл, по меньшей мере 100 нг/мл, по меньшей мере 200 нг/мл, по меньшей мере 400 нг/мл, по меньшей мере 600 нг/мл, по меньшей мере 1000 нг/мл, или по меньшей мере 2000 нг/мл, или от 50 до 100 нг/мл, от 60 до 400 нг/мл, от 200 до 600 нг/мл, от 400 до 1000 нг/мл или от 600 до 1500 нг/мл) в плазме субъекта в течение 10 ч после введения сепиаптерина без пищи.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, пища представляется собой пищу, богатую белками. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, пища представляет собой пищу с высоким содержанием жиров (например, по меньшей мере 25, 30, 40 или 50% калорий приходится на жир). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, пища представляет собой пищу с высоким содержанием белка и высоким содержанием жиров. В некоторых вариантах осуществления пища является высококалорийной (например, пища содержит по меньшей мере 100 калорий, например, по меньшей мере 200 калорий, по меньшей мере 300 калорий, по меньшей мере 400 калорий, по меньшей мере 500 калорий, например, 500-1500 или 800-1000 калорий). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, пища представляет собой прием пищи, например завтрак, обед или ужин. Сепиаптерин может быть предоставлен в виде отдельной композиции от потребляемого пищевого продукта (например, сепиаптерин не входит в состав пищевого продукта).

Введение субъекту может происходить менее чем за 30 мин до приема пищи или после приема пищи, например, непосредственно перед приемом пищи до 1 ч после приема пищи, например практически одновременно с приемом пищи. Введение с пищей (например, менее чем за 30 мин до приема пищи или после приема пищи, например, непосредственно перед приемом пищи до 1 ч после приема пищи) может привести к увеличению (например, по меньшей мере на 5%, 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 110%, по меньшей мере на 120%, по меньшей мере на 130%, по меньшей мере на 140%, или по меньшей мере на 150%)  $C_{max}$ , ВН4 или приводит к увеличению продуцирования и результирующей экспозиции в плазме ( $AUC_{last}$ ) ВН4 по сравнению с введением без пищи (например, происходящее более чем через 2 часа после приема пищи и за 30 мин до дальнейшего приема пищи).

Фактическая величина дозы композиции по настоящему изобретению, вводимой субъекту, может определяться физическими и физиологическими факторами, такими как масса тела, тяжесть состояния, тип заболвания, подлежащего лечению, предшествующие или сопутствующие терапевтические вмешательства, индивидуальная особенность субъекта и по пути введения. В зависимости от дозы и пути введения количество введений предпочтительной дозы и/или эффективного количества может варьироваться в зависимости от реакции субъекта. Практикующий врач, ответственный за введение, в любом случае определит концентрацию активного ингредиента (ингредиентов) в композиции и соответствующую дозу (дозы) для отдельного субъекта.

В некоторых вариантах осуществления субъекты получают примерно от 2,5 до 120 мг/кг на дозу (например, от примерно 20 до примерно 60 мг/кг или примерно 20 мг/кг, примерно 30 мг/кг, примерно 40 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 60 мг/кг). Субъекты могут получать фармацевтическую композицию, включающую сепиаптерин, один раз в день, два раза в день или три раза в день во время лечения. В некоторых вариантах осуществления субъекты продолжают свое другое текущее лечение высоких концентраций фенилаланина в крови (например, диета с ограничением фенилаланина), за исключением добавки ВН4 (если они принимают ВН4). В некоторых вариантах осуществления субъектам может быть запрещено принимать какие-либо лекарственные средства, о которых известно, что они ингибируют синтез фолиевой кислоты (например, метотрексат, пеметрексед или триметрексад). Сепиаптерин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить двумя равными дозами (например, двумя дозами в разное время суток), например двумя дозами по 60 мг/кг (например, одну дозу 60 мг/кг утром и одну дозу 60 мг/кг вечером), двумя дозами по 40 мг/кг (например, одну дозу 40 мг/кг утром и одну дозу 40 мг/кг вечером), двумя дозами по 30 мг/кг (например, одну дозу 30 мг/кг утром и одну дозу 30 мг/кг вечером), двумя дозами по 20 мг/кг (например, одну дозу 20 мг/кг утром и одну дозу 20 мг/кг вечером) или двумя дозами по 10 мг/кг (например, одну дозу 10 мг/кг утром и одну дозу 10 мг/кг вечером).

В некоторых вариантах осуществления субъекты, принимающие ВН4, прекращают введение ВН4 (т.е. вымывание ВН4, например, до или одновременно с началом лечения сепиаптерином). Образцы крови для определения концентрации Phe могут быть получены в течение периода вымывания ВН4 за 7, 5, 3 и 1 день до лечения фармацевтической композицией по изобретению или до тех пор, пока уровни Phe в

крови не составят >360 мкмоль/л в любой момент времени во время вымывания ВН4. В некоторых вариантах осуществления образцы крови до введения дозы проверяют на сепиаптерин, Phe, ВН4 и тирозин (Тур).

Эквиваленты и область применения.

Специалисты в данной области узнают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления в соответствии с изобретением, описанным в настоящем документе. Объем настоящего изобретения не ограничивается приведенным выше описанием, а определяется прилагаемой формулой изобретения.

Кроме того, следует понимать, что любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, относящийся к известному уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку считается, что такие варианты осуществления известны специалистам в данной области, они могут быть исключены, даже если исключение прямо не указано в настоящем документе. Любой конкретный вариант осуществления композиций изобретения (например, любое соединение; любой способ получения; любой способ применения и т.п.) может быть исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связано это с существованием уровня техники или нет.

### Примеры

Пример 1. Оценка влияния пищи на введение сепиаптерина.

Способ: Субъекты получали две пероральные дозы сепиаптерина (10 мг/кг) с интервалом в 1 неделю натощак и после приема пищи. Субъектов кормили стандартной пищей с высоким содержанием жиров (примерно 50 процентов от общей калорийности пищи) и высокой калорийностью (приблизительно от 800 до 1000 калорий), начиная с 30 мин до получения второй пероральной дозы сепиаптерина на день 8.

Отбор образцов для фармакокинетического анализа проводили до введения дозы в дни 1 и 8 (в течение 30 мин до введения дозы) и через 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после введения доз в дни 1 и 8. Концентрации сепиаптерина и ВН4 в крови анализировали с помощью MNG Labs.

Спинальную жидкость (CSF) у выбранных субъектов собирали с помощью люмбарной пункции в день 1 (до введения дозы) и на день 7 (т.е. после ежедневного приема в течение 7 дней) примерно через 30 мин после достижения максимальной наблюдаемой концентрации ВН4 в плазме ( $T_{max}$ ), определенной из анализа крови.

Спинальную жидкость (CSF) анализировали с помощью MNG Labs. Описательные статистические данные представлены для характеристики любых изменений в метаболизме нейромедиаторов между днем 1 и днем 7 результатов выборки.

Результаты: Как показано в табл. 24 и 25 ниже и на фиг. 1, неожиданно  $C_{max}$ , ВН4 в плазме был намного выше у субъектов, принимавших пищу до введения, по сравнению с субъектами, которые не принимали пищу до введения. Кроме того, наблюдали снижение концентрации сепиаптерина в плазме, но увеличение концентрации ВН4, когда сепиаптерин вводили после приема пищи по сравнению с состоянием натощак (фиг. 1). Средние геометрические соотношения (натощак/после приема пищи, 90%CI) для сепиаптерина в плазме составило 1,29 (0,84-2,00) для  $AUC_{last}$  и 1,57 (1,21-2,0) для  $C_{max}$ . Соответствующие соотношения (90%CI) для ВН4 в плазме составили 0,58 (0,47-0,71) для  $AUC_{0-inf}$  и 0,55 (0,45-0,68) для  $C_{max}$ . Общая экспозиция ВН4, измеренная с помощью  $AUC_{0-inf}$  и  $AUC_{last}$ , увеличилась в 1,7 раза, когда сепиаптерин вводили после приема пищи по сравнению с состоянием натощак.

Таблица 24

Сводная таблица концентрации ВН4 в плазме субъектов натощак

	Время (часы)							
	0	0,5	1	2	4	8	12	24
Среднее (нМ)	7,62	25,65	154,63	413,48	624,34	248,09	85,87	18,33
SD (нМ)	1,26	14,20	42,65	104,49	210,24	118,04	39,26	8,65
Медиана (нМ)	7,75	22,85	147,30	370,40	635,05	232,55	75,30	15,35
Минимум (нМ)	5,00	13,80	98,50	271,40	379,00	90,20	38,90	8,50
Максимум (нМ)	9,00	66,50	223,10	617,90	1127,90	457,30	162,00	37,40

Таблица 25

Сводная таблица концентрации ВН4 в плазме субъектов после приема пищи

	Время (часы)							
	0	0,5	1	2	4	8	12	24
Среднее (нМ)	8,43	33,32	165,79	586,90	1098,85	520,33	161,39	19,27
SD (нМ)	1,45	21,70	82,02	249,26	289,74	192,50	58,43	8,20

Медиана (нМ)	8,50	30,95	160,00	554,00	1010,60	485,00	142,30	16,15
Минимум (нМ)	6,00	8,90	42,30	298,90	750,80	252,70	90,40	12,10
Максимум (нМ)	11,00	76,40	369,00	1199,90	1566,70	926,30	261,10	40,10

Кроме того, как показано в табл. 26 и 27, неожиданно  $C_{\max}$  сепиаптерина в плазме была намного ниже у субъектов, принимавших пищу перед введением, по сравнению с субъектами, которые не принимали пищу перед введением.

Таблица 26

Сводная таблица концентрации сепиаптерина в плазме субъектов натощак

	Время (часы)							
	0	0,5	1	2	4	8	12	24
Среднее (нМ)	0	2,85	5,43	4,63	1,88	0	0	0
SD (нМ)	0	2,67	2,22	1,36	1,48	0	0	0
Медиана (нМ)	0	2,32	4,82	4,71	2,37	0	0	0
Минимум (нМ)	0	0	3,15	2,52	0	0	0	0
Максимум (нМ)	0	7,23	10,19	6,65	3,93	0	0	0

Таблица 27

Сводная таблица концентрации сепиаптерина в плазме субъектов после приема пищи

	Время (часы)							
	0	0,5	1	2	4	8	12	24
Среднее (нМ)	0	0,63	2,38	2,96	2,96	0,18	0	0
SD (нМ)	0	1,17	1,66	1,88	1,53	0,63	0	0
Медиана (нМ)	0	0	2,42	2,91	2,50	0	0	0
Минимум (нМ)	0	0	0	0	0	0	0	0
Максимум (нМ)	0	3,22	4,57	5,92	5,56	2,19	0	0

Пример 2. Сравнение нежелательных явлений у субъектов после приема пищи и натощак.

Способ: 12 субъектам давали разовую дозу (10 мг/кг) сепиаптерина натощак, а затем через 7 дней после приема пищи. Использовали стандартные определения нежелательных явлений (НЯ). НЯ от всех причин были теми, которые произошли в любое время; нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (НЯВЛ) были теми, которые произошли во время или после введения исследуемого лечения. НЯВЛ, связанные с исследуемым препаратом, были основаны на мнении исследователя. Серьезные НЯ были определены как угрожающие жизни или вызвавшие смерть, госпитализацию или продление имеющейся госпитализации, или представляли собой стойкую или значительную инвалидность/нетрудоспособность или существенное нарушение способности выполнять нормальные жизненные функции, или врожденную аномалию/врожденный дефект.

Результаты: Как показано в табл. 28, неожиданно наблюдалось снижение частоты нежелательных явлений, когда сепиаптерин вводили субъектам после приема пищи по сравнению с субъектами в состоянии натощак.

Таблица 28

Сравнение нежелательных явлений натощак и после приема пищи

	Сепиаптерин 10 мг/кг	
	Натощак	После приема пищи
$\geq 1$ НЯ	5	1
НЯВЛ	4	1
НЯВЛ, связанное с исследуемым препаратом	1	0

Пример 3. Фармакокинетический анализ введения многократных доз сепиаптерина.

Способы: Три когорты из восьми субъектов после приема пищи рандомизировали для получения сепиаптерина один раз в день или плацебо в течение 7 дней в соотношении 6:2. Стратегию сигнальной дозы также использовали для введения самой высокой дозы сепиаптерина.

Результаты. Показатели концентрации в плазме крови в зависимости от времени сепиаптерина и ВН4 были одинаковыми через 1 и 7 дней лечения сепиаптерином без кумуляции лекарственного средства. Фармакокинетические данные представлены в табл. 29.

Таблица 29

Сводная таблица фармакокинетических данных при многократном введении сепиаптерина

Параметр	Соединение	День	Доза сепиаптерина (мг/кг)		
			5	20	60
$C_{\max}$ (нг/мл)	сепиаптерин	1	0,6	1,2	2,7

		7	0,6	1,3	2,8
	ВН4	1	147	496	597
		7	152	516	678
T <sub>max</sub> (ч)	сепиаптерин	1	3,0	2,6	3,3
		7	3,0	2,7	3,0
	ВН4	1	4,0	4,0	4,6
		7	4,0	4,0	4,0
AUC <sub>0-24</sub> (нг.ч/мл)	сепиаптерин	1	NC	NC	23
		7	NC	NC	23
	ВН4	1	994	3031	4560
		7	1070	3718	4864
AUC <sub>0-inf</sub> (нг.ч/мл)	сепиаптерин	1	1,0	3,9	21,2
		7	0,7	4,3	16,0
	ВН4	1	1014	3085	4668
		7	NC	NC	NC

NC = Не рассчитано.

Пример 4. Снижение концентрации фенилаланина в крови у пациентов с фенилкетонурией путем введения сепиаптерина.

После проверки на соответствие требованиям начали 7-дневный подготовительный период. Затем пациенты получали 7 дней перорально один раз в день или РТС923 20 мг/кг/день ("низкая доза"), или РТС923 60 мг/кг/день, или сапроптерина дигидрохлорид в случайном порядке. РТС923 (ранее CNSA-001) представляет собой пероральный сепиаптерин. Каждый пациент был рандомизирован на одну из шести последовательностей лечения (фиг. 2). Рандомизация шести различных последовательностей лечения была предназначена для минимизации эффекта переноса, эффекта периода лечения, утомляемости пациента и естественных колебаний уровня Phe в крови. Каждый период активного лечения отделяли 7-дневным периодом вымывания. Пациентов просили соблюдать их обычную диету перед исследованием, включая потребление смесей аминокислот, если это предписано, и на протяжении всего исследования за ними наблюдал диетолог по нарушению обмена веществ.

Образцы крови для измерения Phe брали за 7, 5, 3 и 1 день до рандомизации. В периоды лечения кровь брали до введения дозы в день 1 и после введения дозы в дни 3, 5 и 7. В периоды вымывания кровь для измерения Phe брали на дни 1, 3, 5 и 7. Все образцы брали натощак или не ранее чем через 3 ч после еды и в одно и то же время суток. Уровень Phe крови измеряли с использованием валидированного метода ЖХ-МС-МС взятия образцов высушенной крови с помощью Volumetric Absorptive Microsampling (VAMS®) с использованием Mitra® clamshells с 4-пробоотборниками в центральной биоаналитической лаборатории (Agilex Biolabs Pty Ltd).

Рандомизировали 24 пациента: все завершили исследование и были включены как в группы эффективности, так и в группы безопасности. Средний возраст пациентов составил 26 лет, и средняя масса 69 кг (таблица 30). Две трети пациентов составляли женщины (67%). Все пациенты ранее не получали лечение сапроптерином. У одиннадцати из двадцати четырех пациентов (46%) была классическая фенилкетонурия, определяемая как любое задокументированное предыдущее измерение уровня Phe в крови по меньшей мере 1200 мкмоль/л. Добавки, включающие аминокислоты для лечения ФКУ, были указаны как полученные 13 пациентами (54%) до исследования и 14 пациентами (58%) во время исследования.

Таблица 30

Демография пациентов	
Средний возраст, лет (SD)	26,0 (6,7)
Мужчины/женщины, %	33/67
Средняя масса тела, кг (SD)	69,2 (15,9)
Этническая принадлежность, n (%)	
Белая Раса	24 (100)
Неиспаноязычные/латиноамериканец	24 (100)
Ранее не получали лечение сапроптерином, n (%)	24 (100)

Все пациенты вошли в исследование на низкобелковой диете с ограничением Phe и были проинструктированы не изменять свое ежедневное потребление белка на протяжении всего исследования. Среднее [SD] суточное потребление Phe с пищей было одинаковым для трех групп на исходном уровне (РТС923 60 мг/кг 2,550 [1,371] мг; РТС923 20 мг/кг 2,265 [946] мг; сапроптерина дигидрохлорид 20 мг/кг 2,510 [1,395] мг). Средние изменения в ежедневном потреблении Phe с пищей на день 7 увеличились для

всех групп и составили 19 [1,260] мг, 650 [1,262] мг и 523 [1,132] мг соответственно.

Безопасность РТС923 контролировали и нежелательные явления (НЯ) кодировали с использованием Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®) версия 21.0. Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (НЯВЛ) определяли как НЯ, которые начались во время или после приема первой дозы исследуемого препарата. НЯВЛ был связан с исследуемым лечением, получаемым в настоящее время, или с последним исследуемым лечением перед его началом. Связанная с лечением НЯВЛ была, по мнению исследователя, возможно, вероятно или определенно связана с лечением. Серьезные НЯ определяли как приведшее к смерти, НЯ, угрожающим жизни, госпитализации или продлению имеющейся госпитализации, стойкой или значительной инвалидностью/нетрудоспособностью или существенному нарушению способности выполнять нормальные жизненные функции, или врожденной аномалии/врожденному дефекту.

Результаты: РТС923 в любой дозе значительно снижал уровень Phe в крови по сравнению с исходным уровнем (таблица 31). РТС923 60 мг/кг был значительно более эффективен, чем сапроптерина дигидрохлорид 20 мг/кг в снижении Phe крови ( $p=0,0098$ ). Эффект РТС923 в дозе 20 мг/кг на Phe в крови был численно больше, чем эффект сапроптерина дигидрохлорида в дозе 20 мг/кг, Как показано на фиг. 1, низкая доза РТС923 приводила к среднему абсолютному снижению уровня фенилаланина в плазме примерно на 100 мкмоль/л, а РТС923 приводила к среднему абсолютному снижению уровня фенилаланина в плазме более чем на 200 мкмоль/л.

Таблица 31

## Средние изменения Phe в крови

	РТС923		сапроптерина дигидрохлорид 20 мг/кг (n=24)
	60 мг/кг (n=24)	20 мг/кг (n=24)	
Среднее (SD) Phe крови (мкмоль/л):			
Все субъекты (N=24)			
На исходном уровне	727,8 (388,2)	694,2 (396,0)	710,4 (370,0)
На лечения <sup>a</sup>	517,7 (411,7)	550,4 (433,7)	619,5 (475,3)
Изменение	-210,1 (235,8)	-143,7 (224,8)	-90,8 (226,9)
Среднее значение наименьших квадратов (SE) изменение от исходного уровня (мкмоль/л)	-206,4 (41,8) ( $p<0,0001$ )	-146,9 (41,8) ( $p=0,0010$ )	-91,5 (41,7) ( $p=0,0339$ )
Субъекты с классической ФКУ (N=11)			
На исходном уровне	947,2 (363,0)	944,6 (354,6)	903,5 (422,5)
На лечения <sup>a</sup>	801,2 (396,5)	869,1 (424,1)	914,2 (538,7)
Изменение	-146,0 (187,7)	-75,5 (201,8)	10,7 (221,6)
Среднее значение наименьших квадратов (SE) изменение от исходного уровня (мкмоль/л)	-150,8 (63,1) ( $p=0,0287$ )	-71,5 (61,8) ( $p=0,2629$ )	-2,8 (62,0) ( $p=0,9640$ )

<sup>a</sup> Среднее значение, измеренное в дни 3, 5 и 7 каждого периода лечения (см. текст).

Изменения среднего значения наименьших квадратов (LSM) (SE) от исходного уровня Phe в крови составили: -206,4 (41,8) мкмоль/л для РТС923 60 мг/кг ( $p<0,0001$ ), -146,9 (41,8) мкмоль/л для РТС923 20 мг/кг ( $p=0,0010$ ) и -91,5 (41,7) мкмоль/л для сапроптерин дигидрохлорида ( $p=0,0339$ ) (фиг. 3). Эффект РТС923 оказался дозозависимым.

Доля пациентов, достигших уровня Phe в крови  $<360$  мкмоль/л, составила 12/24 (50%) для пациентов, рандомизированных в группу РТС923 60 мг/кг, 11/24 (46%) для пациентов, рандомизированных в группу РТС923 20 мг/кг, и 10/24 (42%) для пациентов, рандомизированных в группу сапроптерин дигидрохлорида. Доля пациентов, у которых уровень Phe в крови достигал  $<360$  мкмоль/л при любой дозе РТС923, составила 13/24 (54%).

Уровень Phe в крови быстро снижался на фоне исследуемого лечения. Средние изменения наименьших квадратов (SE; значение  $p$ ) от исходного уровня Phe в крови до первого измерения Phe после начала лечения (день 3) составили -206,6 (36,6;  $p<0,0001$ ) мкмоль/л для РТС923 60 мг/кг; -167,5 (36,6;  $p<0,0001$ ) мкмоль/л для РТС923 20 мг/кг; и -72,3 (36,6;  $p=0,0543$ ) мкмоль/л для сапроптерин дигидрохлорида. Среднее изменение уровня Phe в крови было значительно больше для обеих доз РТС923 по сравнению с сапроптерин дигидрохлоридом на день 3 (разница LSM-131,3 [SE 33,8;  $p=0,0007$ ] и -95,2 [SE 33,7;  $p=0,0135$ ] для РТС923 60 мг/кг и РТС923 20 мг/кг соответственно) (фиг. 4).

Как показано на фиг. 5, РТС923 приводил к значительному снижению концентрации фенилаланина в крови по сравнению с сапроптерин дигидрохлоридом в исследовании.

Средние изменения наименьших квадратов (SE; значение  $p$ ) Phe в крови у 11 пациентов с классической ФКУ составили -150,8 (63,1;  $p=0,0287$ ) мкмоль/л для РТС923 60 мг/кг, -71,5 (61,8;  $p=0,2629$ ) мкмоль/л для РТС923 20 мг/кг и -2,8 (62,0;  $p=0,9640$ ) мкмоль/л для сапроптерина дигидрохлорид (табл. 31). Сравнение между РТС923 60 мг/кг и сапроптерин дигидрохлоридом приблизилось к статисти-

ческой значимости (разница LSM составила  $-148,0$  [SE 63,0;  $p=0,0566$ ] мкмоль/л) (фиг. 6).

Был проведен анализ чувствительности, исключая периоды лечения пациентов с исходным уровнем Phe в крови  $<300$  мкмоль/л. Средние изменения наименьших квадратов (SE; значение  $p$ ) относительно исходного уровня Phe в крови в популяции, прошедшей анализ чувствительности, составили  $-226,9$  (44,2;  $p<0,0001$ ) мкмоль/л для РТС923 60 мг/кг,  $-167,8$  (45,2;  $p=0,0007$ ) мкмоль/л для РТС923 20 мг/кг и  $-105,5$  (43,7;  $p=0,0211$ ) мкмоль/л для сапроптерин дигидрохлорида 20 мг/кг. Среднее снижение Phe в крови было значительно больше для РТС923 в дозе 60 мг/кг по сравнению с сапроптерин дигидрохлоридом (разница LSM составила  $-121,4$  [SE 42,9] мкмоль/л,  $p=0,0146$ ) (фиг. 7).

Кофакторный анализ данных пациентов, ответивших на лечение, также был проведен у 19 пациентов с исходным уровнем Phe  $\geq 300$  мкмоль/л во все периоды лечения. У двенадцати пациентов (в любой группе лечения) из 19 (63%) было отмечено снижение Phe в крови на  $\geq 20\%$ . Средние изменения наименьших квадратов (SE; значение  $p$ ) для этой группы из 12 респондеров по сравнению с исходным уровнем Phe в крови составили  $-322,2$  (60,0;  $p<0,0001$ ) мкмоль/л для РТС923 60 мг/кг;  $-234,8$  (61,2;  $p=0,0011$ ) мкмоль/л для РТС923 20 мг/кг и  $-139,70$  (58,6;  $p=0,0277$ ) мкмоль/л для сапроптерин дигидрохлорида. Среднее изменение снижения Phe в крови было значительно больше для РТС923 60 мг/кг по сравнению с сапроптерин дигидрохлоридом (разница LSM составила  $-182,5$  [SE 62,0] мкмоль/л,  $p=0,0158$ ) (фиг. 8). Количество пациентов, получавших лечение РТС923, у которых наблюдалось снижение Phe в крови на  $\geq 20\%$ , было на 50% больше, чем количество пациентов, получавших лечение сапроптерином. Абсолютное среднее процентное изменение и абсолютное снижение Phe у пациентов, получавших РТС923 в дозе 60 мг/кг и показавших снижение Phe по меньшей мере на 30% от исходного уровня, составило  $-72,5\%$  и  $-485,3$  мкмоль/л соответственно.

Аналогичное количество пациентов (РТС923 60 мг/кг/РТС923 20 мг/кг/сапроптерина дигидрохлорид) сообщили о каком-либо нежелательном явлении (НЯ; 29%/25%/21%), серьезных НЯ (0%/4%/0%), или НЯ, связанных с лечением (13%/0%/0%). Головная боль была наиболее распространенной общей причиной НЯ (17%/4%/4%) и во всех случаях была преходящей.

Никакие другие отдельные НЯ не возникали у  $\geq 1$  пациента. Большинство НЯ были легкой степени тяжести (19/22, 86% всех НЯ). Два пациента сообщили о НЯ средней тяжести (конъюнктивит, дисменорея) и один пациент сообщил о серьезном НЯ (желудочно-кишечный рефлюкс); ни одно из этих трех средних и серьезных НЯ не было связано с лечением. Не было ни одного СНЯ, и ни один пациент не прекратил лечение из-за НЯ. Изменения основных показателей жизнедеятельности и параметров ЭКГ, как правило, были небольшими и сопоставимыми между группами лечения.

Основная цель исследования заключалась в оценке эффективности РТС923, измеряемой как среднее изменение Phe в крови по сравнению с исходным уровнем. Популяция эффективности состояла из всех пациентов, которые были рандомизированы и у которых измеряли Phe в крови до лечения и на 3, 5 и 7 дни лечения по меньшей мере в течение одного периода лечения. Популяция безопасности состояла из всех пациентов, которые были рандомизированы и получили любую дозу исследуемого лечения. Расчет объема выборки был основан на всеобщем плацебо-контролируемом нормативном исследовании сапроптерина с наблюдаемым средним снижением уровня Phe в крови на уровне 99 мкмоль/л и стандартным отклонением на уровне 220 мкмоль/л и предполагал истинное среднее снижение уровня Phe в крови 300 мкмоль/л с мощностью 80%, используя двусторонний  $\alpha$ , равный 0,05.

Ответ на РТС923 оценивали путем измерения среднего изменения по сравнению с исходным уровнем Phe в крови (рассчитанного как среднее значение измерений на 3, 5 и 7 дни каждого периода лечения). Концентрации Phe в крови перед введением дозы в день 1 для каждого периода лечения служили в качестве индивидуального исходного уровня для конкретного пациента для этого периода.

Изменение Phe крови по сравнению с исходным уровнем в каждый период лечения моделировали с использованием линейной смешанной модели повторных измерений (MMRM). Модель эффективности включала фиксированные эффекты для исходного уровня для каждого периода лечения, группы лечения, последовательности, периода и случайного эффекта субъекта в каждой последовательности с ковариационной структурой авторегрессии AR (1) первого порядка. Незапланированные ковариаты не были включены.

Парные сравнения изменений Phe по сравнению с исходным уровнем были выполнены между каждым лечением РТС923 и лечением сапроптерином путем расчета средних значений методом наименьших квадратов с помощью метода корректировки Даннета для множественных сравнений. Оцененное изменение уровней Phe в крови, их стандартные ошибки (SE) и соответствующие  $p$ -значения рассчитывали для каждого парного сравнения. Метод корректировки Даннета использовали для учета множественных сравнений испытываемых групп с контрольной группой. Эта корректировка гарантировала, что общая частота ошибок типа I при нулевой гипотезе сохранялась, несмотря на то, что несколько испытываемых групп сравнивали с одной контрольной группой.

Были рассчитаны общие средние изменения Phe в крови для каждого лечения и определены стандартные отклонения (SD).

Предварительно заданный анализ чувствительности исключал периоды лечения, когда исходный уровень Phe составлял  $<300$  мкмоль/л, и анализ респондеров рассматривал пациентов с исходным уровнем

нем  $\geq 300$  мкмоль/л, которые ответили на лечение сапроптерином и/или лечение РТС923 снижением на  $\geq 20\%$ .

Данные анализировали с использованием SAS v. 9.4.

Резюме: РТС923 неожиданно привел к статистически значимому превосходству в снижении концентрации фенилаланина в крови по сравнению с сапроптерин дигидрохлоридом, хотя в исследование были включены только 24 субъекта. Кроме того, примерно 45% пациентов с классической ФКУ отвечали на РТС923 снижением уровня фенилаланина по меньшей мере на 20%. Это удивительно, поскольку исторически только около 10% пациентов с классической ФКУ отвечают на лечение сапроптерин дигидрохлоридом. РТС923 также имел удивительно высокий общий уровень респондеров по сравнению с сапроптерин дигидрохлоридом. На 60% больше субъектов ответили на РТС923, чем на сапроптерин дигидрохлорид, и в 3-4 раза больше субъектов нормализовалось, т.е. на день 7 концентрация фенилаланина в крови составляла менее 120 мкмоль/л по сравнению с лечением сапроптерин дигидрохлоридом. Фактически, субъекты, принимавшие РТС923, были в 13,45 раз более склонны к достижению нормализованных концентраций фенилаланина в крови, т.е. менее 120 мкмоль/л, по сравнению с субъектами, принимавшими сапроптерин дигидрохлорид. В частности, у 46% субъектов с неклассическим случаем, получавших РТС923, состояние нормализовалось по сравнению с 15,4% при лечении сапроптерина дигидрохлоридом. Субъекты, получавшие РТС923, также сообщали об улучшении качества сна и лучшей фокусировки внимания.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения фенилкетонурии у субъекта, имеющего концентрацию фенилаланина в крови более 120 мкмоль/л, включающий введение субъекту эффективного количества сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли, где субъект не ответил на лечение сапроптерином или его фармацевтически приемлемой солью, где концентрация фенилаланина в крови снижается менее чем на 30% при введении сапроптерина.

2. Способ по п.1, где субъект находится на диете с ограничением фенилаланина.

3. Способ по п.1 или 2, где у субъекта концентрация фенилаланина в крови превышает 600 мкмоль/л.

4. Способ по любому из пп.1-3, где субъект не ответил на лечение пегвалиазой-rqrz.

5. Способ по любому из пп.1-4, где субъект прекратил лечение пегвалиазой-rqrz из-за нежелательного явления и/или переносимости.

6. Способ по любому из пп.1-5, где введение снижает концентрацию фенилаланина в крови субъекта до менее 360 мкмоль/л.

7. Способ по п.6, где введение снижает концентрацию фенилаланина в крови субъекта до менее 120 мкмоль/л.

8. Способ по любому из пп.1-7, где введение снижает концентрацию фенилаланина в крови субъекта по меньшей мере на 35% по сравнению с концентрацией фенилаланина в крови до введения сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли.

9. Способ по любому из пп.1-8, где введение снижает концентрацию фенилаланина в крови субъекта до менее 360 мкмоль/л при потреблении фенилаланина по меньшей мере примерно 1500 мг/день.

10. Способ по любому из пп.1-9, где введение обеспечивает концентрацию ВН4 по меньшей мере 50 нг/мл в плазме субъекта в течение 10 ч после введения сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Способ по любому из пп.1-10, где эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 20 до 60 мг/кг на дозу.

12. Способ по любому из пп.1-11, где эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли составляет  $20 \pm 2$  мг/кг на дозу.

13. Способ по любому из пп.1-11, где эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли составляет  $40 \pm 4$  мг/кг на дозу.

14. Способ по любому из пп.1-11, где эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли составляет  $60 \pm 6$  мг/кг на дозу.

15. Способ по любому из пп.1-14, где эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли вводят один раз в сутки.

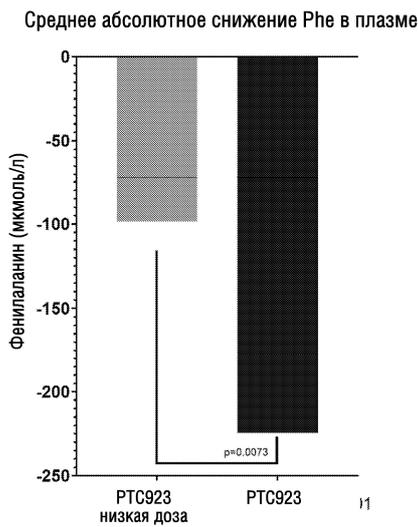
16. Способ по любому из пп.1-14, где эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в сутки.

17. Способ по п.16, где эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли вводят в двух равных дозах.

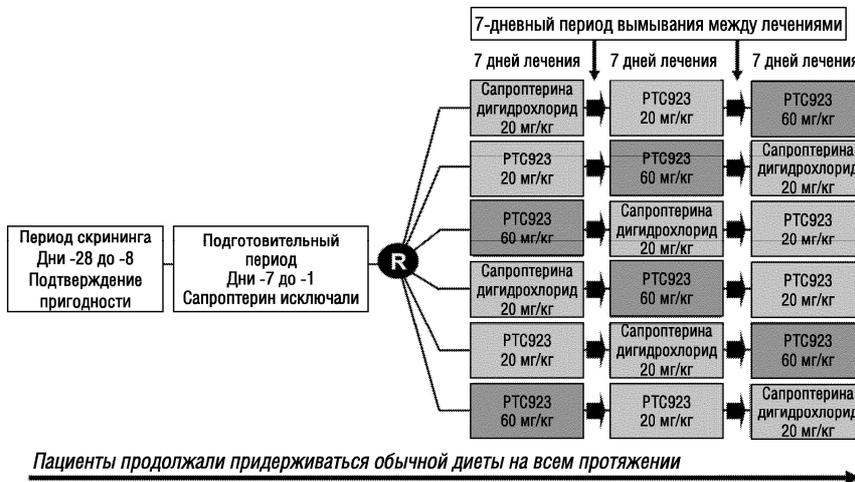
18. Способ по любому из пп.1-17, где эффективное количество сепиаптерина или его фармацевтически приемлемой соли вводят с пищей.

19. Способ по п.18, где введение субъекту происходит менее чем за 30 мин до приема пищи или после приема пищи.

- 20. Способ по п.18, где введение субъекту происходит по существу одновременно с приемом пищи.
- 21. Способ по любому из пп.18-20, где по меньшей мере 25% калорий в пище приходится на жир.
- 22. Способ по любому из пп.18-21, где пища является высококалорийной пищей, содержащей по меньшей мере 100 калорий.
- 23. Способ по любому из пп.1-22, где риск нежелательных явлений снижается по сравнению с субъектом, которому вводили по меньшей мере 10 мг/кг сапроптерина или его фармацевтически приемлемой соли.
- 24. Способ по любому из пп.1-23, где введение вызывает усиление нейрокогнитивной функции субъекта.
- 25. Способ по любому из пп.1-24, где субъектом является ребенок.
- 26. Способ по п.25, где ребенку менее семи лет.
- 27. Способ по любому из пп.1-25, где возраст субъекта превышает семь лет.
- 28. Способ по любому из пп.1-27, где у субъекта диагностирована тетрагидробиоптерин-чувствительная фенилкетонурия.
- 29. Способ по любому из пп.1-28, где у субъекта диагностирована сепиаптерин-чувствительная фенилкетонурия.
- 30. Способ по любому из пп.1-29, где сепиаптерин или его фармацевтически приемлемая соль получены в виде перорального порошка для суспензии.
- 31. Способ по любому из пп.1-30, где сепиаптерин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде суспензии в ароматизированном суспендирующем носителе.
- 32. Способ по любому из пп.1-31, где субъект имеет концентрацию фенилаланина в крови более 1200 мкмоль/л.

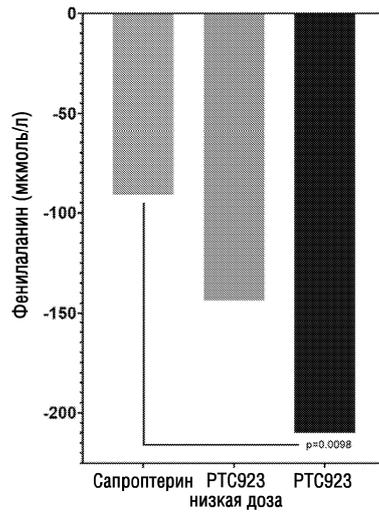


Фиг. 1

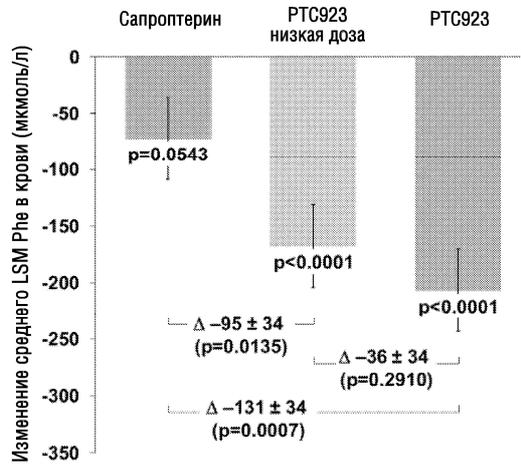


Фиг. 2

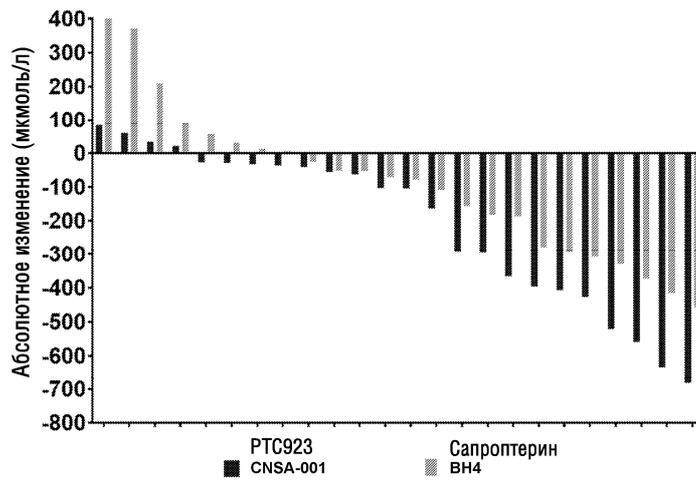
Среднее абсолютное изменение Phe по сравнению с исходным уровнем



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

