

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490554 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.10

(51) Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.09.29

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ СЕПИАПТЕРИНА

(31) 63/250,167

(72) Изобретатель:

(32) 2021.09.29

Уддин Акм Насир, Дали Мандар
Васант, Патель Дхавал (US)

(33) US

(86) PCT/US2022/045214

(74) Представитель:

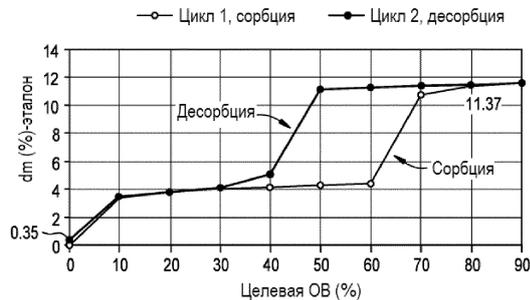
(87) WO 2023/055923 2023.04.06

Нилова М.И. (RU)

(71) Заявитель:

ПТС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(57) В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция сепиаптерина, обладающая улучшенными технологичностью, стабильностью и вкусовыми качествами.



A1

202490554

202490554

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ СЕПИАПТЕРИНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

5 Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/250167, поданной 29 сентября 2021 г., содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

10 Настоящее изобретение в целом относится к фармацевтической композиции сепиаптерина, например, которая обладает улучшенной технологичностью и стабильностью по сравнению с альтернативными фармацевтическими композициями сепиаптерина, и к способам ее получения и применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 Многие расстройства связаны с недостаточными или низкими концентрациями тетрагидробиоптерина (BH_4) (например, первичный дефицит тетрагидробиоптерина, фенилкетонурия и диабетический гастропарез). Такие расстройства могут приводить к нарушению гидроксирования фенилаланина (Phe) до тирозина (Tyr), что приводит к гиперфенилаланинемии (HPA), или нарушению гидроксирования Tyr или триптофана (Trp), или нарушению синтеза оксида азота (NO), что приводит к дефициту продукции нейротрансмиттеров (например, дофамина, серотонина и NO).

20 Сепиаптерин представляет собой природную малую молекулу, которая служит субстратом для *de novo* синтеза BH_4 через путь утилизации отходов метаболизма птерина, вследствие чего сепиаптерин является природным предшественником BH_4 . BH_4 является важным кофактором для ферментов, включая фенилаланингидроксилазу (PAH), тирозингидроксилазу, триптофангидроксилазу, глицерилэфироксигеназу жирных кислот и NO -синтазу.

25 Лечение синтетическим BH_4 (дигидрохлоридом сапроптерина) имеет ограничение в виде слабой биодоступности. Было показано, что всасывание перорально вводимого синтетического BH_4 затрудняется быстрым окислением до 7,8-дигидробиоптерина (BH_2) и неудовлетворительным проникновением в клетки, что приводит к очень низкому уровню внедрения. Напротив, сепиаптерин обеспечивает экзогенный источник сепиаптерина, который стабилен в плазме, активно транспортируется в клетки и превращается во внутриклеточный BH_4 посредством простого, быстрого однонаправленного 2-стадийного процесса ферментативного восстановления в рамках пути утилизации отходов метаболизма птерина.

35 Известно, что сепиаптерин разлагается в присутствии влаги, кислорода и солнечного света. Кроме того, недостатками известных композиций сепиаптерина являются низкая эффективность процесса, характеристики текучести и стабильность. Таким образом, существует потребность в новых фармацевтических композициях сепиаптерина.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей сепиаптерин, водорастворимый разбавитель, нерастворимый в воде разбавитель, разрыхлитель, суспендирующий агент, глидант, подсластитель и смазывающее вещество.

5

В некоторых вариантах реализации сепиаптерин является кристаллическим, например, кристаллической формой F или формой D. В других вариантах реализации кристаллический сепиаптерин представляет собой кристаллическую форму A, B, C, E или G.

10 В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция представляет собой порошок.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция имеет влажность менее 60%.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция упакована в саше.

15

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от примерно 20 до 50% сепиаптерина по массе, например, от примерно 20 до 30% сепиаптерина по массе, от примерно 22 до 28% сепиаптерина по массе, от примерно 24 до 26% по массе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 25% сепиаптерина по массе.

20

В некоторых вариантах реализации разбавители выбраны из лактозы, глюкозы, маннита, ксилита, мальтита, сорбита, изомальта, целлюлозы (например, кристаллической или микрокристаллической), сахарозы, фруктозы, мальтозы и трегалозы. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит два или более разбавителей, например, выбранных из лактозы, глюкозы, маннита, ксилита, мальтита, сорбита, изомальта, целлюлозы (например, кристаллической или микрокристаллической), сахарозы, фруктозы, мальтозы и трегалозы. В некоторых вариантах реализации разбавители растворимы в воде. В некоторых вариантах реализации разбавители нерастворимы в воде.

25

30 В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от примерно 5 до 65% водорастворимого разбавителя по массе, например, от примерно 40 до 60% водорастворимого разбавителя по массе, от примерно 45% до 55% водорастворимого разбавителя по массе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 50% по массе водорастворимого разбавителя.

35

В некоторых вариантах реализации один водорастворимый разбавитель представляет собой изомальт. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от примерно 5 до 45% изомальта по массе, например, от примерно 35 до 45% изомальта по массе. В некоторых вариантах реализации композиция содержит примерно 40% изомальта по массе.

40

В некоторых вариантах реализации один водорастворимый разбавитель представляет собой маннит. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от примерно 5 до 20% маннита по массе, например, от примерно 5 до 15% маннита по массе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 10% маннита по массе.

5

В некоторых вариантах реализации один нерастворимый в воде разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах реализации композиция содержит от примерно 15 до 39% микрокристаллической целлюлозы по массе, например, от примерно 17 до 25% микрокристаллической целлюлозы по массе, от примерно 19 до 23% микрокристаллической целлюлозы по массе. В некоторых вариантах реализации композиция содержит примерно 21% микрокристаллической целлюлозы по массе.

10

В некоторых вариантах реализации композиция содержит изомальт, маннит и микрокристаллическую целлюлозу.

15

В некоторых вариантах реализации разрыхлитель выбран из крахмалгликолята натрия, кросповидона, поперечно-сшитой альгиновой кислоты, поперечно-сшитого крахмала, поперечно-сшитого альгината натрия, кармеллозы, кармеллозы кальция, кроскармеллозы натрия, сложного эфира глицерина и жирных кислот, карбоксиметилкрахмала натрия с низкой степенью замещения и частично прежелатинизированного крахмала. В некоторых вариантах реализации композиция содержит от примерно 0,5 до 1,5% разрыхлителя по массе. В некоторых вариантах реализации разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от примерно 0,5 до 1,5% кроскармеллозы натрия по массе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 1% кроскармеллозы натрия по массе.

20

25

В некоторых вариантах реализации глидант выбран из диоксида кремния (например, коллоидного), гидратированного сульфоалюмината натрия и талька. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от примерно 0,2% до 0,6% глиданта по массе. В некоторых вариантах реализации глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от примерно 0,2% до 0,6% коллоидного диоксида кремния по массе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 0,4% коллоидного диоксида кремния по массе.

30

35

В некоторых вариантах реализации подсластитель выбран из сукралозы, сахарина натрия, аспартама и нейтрама (при этом аспартам противопоказан при лечении гиперфенилаланинемии). В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от примерно 0,5% до 2,0% подсластителя по массе. В некоторых вариантах реализации подсластитель представляет собой сукралозу. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от примерно 0,5% до 2,0% сукралозы по массе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 1,0% сукралозы по массе.

40

В некоторых вариантах реализации смазывающее вещество выбрано из глицерилбегената, глицерилбегаттата, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, стеарата магния, стеарата кальция, стеарата натрия, гидрированных растительных масел, коллоидного диоксида кремния, талька, восков, борной кислоты, бензоата натрия, ацетата натрия, фумарата натрия, хлорида натрия, DL-лейцина, полиэтиленгликоля, олеата натрия, лаурилсульфата натрия и лаурилсульфата магния. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от примерно 0,4% до 0,8% смазывающего вещества по массе. В некоторых вариантах реализации смазывающее вещество представляет собой стеарат магния. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от примерно 0,4% до 0,8% стеарата магния по массе. В некоторых вариантах реализации композиция содержит примерно 0,6% стеарата магния по массе.

В некоторых вариантах реализации суспендирующий агент выбран из ксантановой камеди и гидроксиэтилцеллюлозы. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от примерно 0,5% до 2,0% суспендирующего агента по массе. В некоторых вариантах реализации суспендирующий агент представляет собой ксантановую камедь. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от примерно 0,5% до 2% ксантановой камеди по массе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 1% ксантановой камеди по массе.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 25% сепиаптерина, примерно 21% микрокристаллической целлюлозы, примерно 40% изомальта, примерно 10% маннита, примерно 1% кроскармеллозы натрия, примерно 1% ксантановой камеди, примерно 0,4% коллоидного диоксида кремния, примерно 1,0% сукралозы и примерно 0,6% стеарата магния по массе.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу получения любой из вышеуказанных фармацевтических композиций, включающему стадии (1) просеивания сепиаптерина и по меньшей мере одного водорастворимого разбавителя, нерастворимого в воде разбавителя, разрыхлителя, суспендирующего агента, глиданта и подсластителя и смешивания с получением предварительно смешанной смеси, (2) просеивания смазывающего вещества, (3) смешивания смазывающего вещества с предварительно смешанной смесью с получением смазанной предварительно смешанной смеси, (4) получения лент из смазанной предварительно смешанной смеси с помощью роликового компактора, (5) измельчения лент с получением измельченного состава, (6) смешивания измельченного состава с помощью блендера с получением фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает наполнение саше фармацевтической композицией.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу получения жидкого состава, включающему диспергирование любой из вышеуказанных фармацевтических композиций в жидкости. В некоторых вариантах реализации жидкость представляет собой воду или фруктовый сок. В некоторых вариантах реализации жидкая лекарственная форма представляет собой суспензию.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

5 **Фиг. 1** представляет собой график, демонстрирующий кривые динамической сорбции паров лекарственного вещества сепиаптерина.

Фиг. 2 представляет собой график, демонстрирующий кривые динамической сорбции паров состава по настоящему изобретению.

Фиг. 3 представляет собой график, демонстрирующий профили растворения составов порошка сепиаптерина для перорального применения.

10 **Фиг. 4** представляет собой схему, демонстрирующую дизайн рандомизированного открытого перекрестного исследования фазы 1 для оценки относительной пероральной биодоступности двух составов сепиаптерина.

15 **Фиг. 5А** представляет собой график средней концентрации ВН_4 в нг/мл у субъектов-людей после введения 20 мг/кг сепиаптерина в рецептуре А (незакрашенные квадраты) или в рецептуре В (закрашенные треугольники) с течением времени.

Фиг. 5В представляет собой график средней концентрации ВН_4 в нг/мл у субъектов-людей после введения 60 мг/кг сепиаптерина в рецептуре А (незакрашенные кружки) или в рецептуре В (закрашенные квадраты) с течением времени.

20 **Фиг. 6А** представляет собой график средней концентрации ВН_4 в нг/мл у субъектов-людей после введения 20 мг/кг сепиаптерина в рецептуре А (незакрашенные квадраты) или в рецептуре В (закрашенные треугольники) с течением времени, где данные были скорректированы по исходному уровню.

25 **Фиг. 6В** представляет собой график средней концентрации ВН_4 в нг/мл у субъектов-людей после введения 60 мг/кг сепиаптерина в рецептуре А (незакрашенные кружки) или в рецептуре В (закрашенные квадраты) с течением времени, где данные были скорректированы по исходному уровню.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

30 Авторы настоящего изобретения разработали фармацевтические композиции сепиаптерина, содержащие водорастворимый разбавитель, нерастворимый в воде разбавитель, разрыхлитель, суспендирующий агент, глидант, подсластитель и смазывающее вещество. Композиции, описанные в настоящем документе, обеспечивают улучшенную технологичность и стабильность по сравнению с альтернативными композициями сепиаптерина.

35 Композиции сепиаптерина согласно настоящему изобретению предпочтительно имеют по меньшей мере одну из следующих характеристик:

- Быстрое диспергирование в водном растворе (менее 1 минуты).
- Хорошая технологичность.
- 40 • Стабильность сепиаптерина в композиции.
- Высокая биодоступность сепиаптерина при введении субъекту.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению обладают превосходными свойствами технологичности по сравнению с альтернативными фармацевтическими композициями. Неограничивающие примеры свойств технологичности, которыми обладает фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению, включают высокую скорость вращения шнека, отсутствие прилипания к ролику в роликовом компакторе, получение во время вальцевания ленты, которая является непрерывной, а не разорванной или разрушенной и хрупкой, очень твердой лентой, свободную/удовлетворительную сыпучесть и однородное диспергирование в воде менее чем за 30 секунд. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению обладают превосходной стабильностью по сравнению с альтернативными фармацевтическими композициями. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению являются стабильными в течение по меньшей мере 6 месяцев при 2-8 °C и 25 °C/60% относительной влажности. Сепиаптерин подвержен окислительному разложению, поэтому важна стабильность сепиаптерина.

Если не указано иное, все технические и научные термины используются в настоящем документе в значении, соответствующем обычному пониманию специалиста в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Несмотря на то, что способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, могут быть использованы при практической реализации или тестировании настоящего изобретения, описанные материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. Другие признаки настоящего изобретения очевидны из нижеследующего подробного описания и формулы изобретения.

Заголовки или подзаголовки могут быть использованы в описании исключительно для удобства читателя, но не предназначены для влияния на объем настоящего изобретения или для ограничения любого аспекта настоящего изобретения каким-либо подразделом, подзаголовком или абзацем.

Определения

В данном контексте формы единственного числа также включают формы множественного числа, если в контексте явно не указано иное.

Используемое в настоящем документе и в формуле изобретения выражение «по меньшей мере один» в отношении списка из одного или более элементов следует понимать как означающее по меньшей мере один элемент, выбранный из любого одного или более элементов в списке элементов, но не обязательно включающее по меньшей мере один из всех и каждого элемента, конкретно указанного в списке элементов, и не исключающее любые комбинации элементов в списке элементов. Это определение также допускает, что необязательно могут присутствовать элементы, помимо элементов, конкретно идентифицированных в списке элементов, к которым относится выражение «по меньшей мере один», независимо от того, связаны ли они или не связаны с этими конкретно идентифицированными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера, «по меньшей мере один из А и В» (или, эквивалентно, «по меньшей мере один из А или В», или,

эквивалентно, «по меньшей мере один из А и/или В») может относиться, в одном аспекте, по меньшей мере к одному, необязательно содержащему более одного А, не содержащему В (и необязательно содержащему элементы, отличные от В); в другом аспекте, по меньшей мере к одному, необязательно содержащему более одного В, не содержащему А (и необязательно содержащему элементы, отличные от А); в еще одном аспекте, по меньшей мере к одному, необязательно содержащему более одного А и по меньшей мере к одному, необязательно содержащему более одного В (и необязательно содержащему другие элементы); и т.д.

10 При использовании термина «примерно» в сочетании с числовым диапазоном он изменяет этот диапазон путем расширения границ выше и ниже указанных числовых значений. В целом, термин «примерно» использован в настоящем описании для допущения числового значения выше и ниже указанной величины с отклонением примерно на 10%. В некоторых аспектах термин «примерно» использован для изменения числового значения выше и ниже указанной величины с отклонением примерно на 10%.

15 В контексте настоящего описания термин «связанное с ВН4 расстройство» относится к любому заболеванию или расстройству, при котором может быть получена терапевтическая польза от модуляции (например, ингибирования) уровня ВН4, например, фенилкетонурии.

20 В настоящем документе термины «субъект» или «пациент» использованы взаимозаменяемо для обозначения отдельного человека, страдающего от заболевания, описанного в настоящем документе (например, фенилкетонурии), которое можно лечить путем введения композиции, описанной в настоящем документе.

25 При указании в настоящем описании диапазона значений предполагается, что он охватывает каждое значение и поддиапазон в пределах этого диапазона. Например, «1-5 нг» или диапазон «от 1 нг до 5 нг» включает 1 нг, 2 нг, 3 нг, 4 нг, 5 нг, 1-2 нг, 1-3 нг, 1-4 нг, 1-5 нг, 2-3 нг, 2-4 нг, 2-5 нг, 3-4 нг, 3-5 нг и 4-5 нг.

30 Кроме того, следует понимать, что термины «содержит», «содержащий», «включает» и/или «включающий» в данном контексте указывают на наличие указанных признаков, целых чисел, стадий, операций, элементов и/или компонентов, но не исключают наличия или добавления одного или более других признаков, целых чисел, стадий, операций, элементов, компонентов и/или их групп.

35 В настоящем документе термины «лечить», «лечение», «проводить лечение» относятся к терапевтическому лечению, целью которого является реверсирование, облегчение, улучшение, подавление, замедление или остановка прогрессирования или тяжести расстройства. Термин «лечение» включает уменьшение или облегчение по меньшей мере одного нежелательного эффекта или симптома патологического состояния, заболевания или расстройства. Лечение обычно является
40 «эффективным», если уменьшается один или более симптомов или клинических маркеров. Альтернативно, лечение является «эффективным», если прогрессирование расстройства замедлено

или остановлено. То есть «лечение» включает не только улучшение симптомов или маркеров, но также прекращение или по меньшей мере замедление прогрессирования или ухудшения симптомов по сравнению с тем, что можно было бы ожидать в отсутствие лечения. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, без ограничения, облегчение одного или более симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, отсрочивание или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение состояния заболевания, ремиссию (будь то частичную или полную) и/или снижение смертности, обнаруживаемые или необнаруживаемые. Термин «лечение» заболевания также включает облегчение симптомов или побочных эффектов заболевания (включая паллиативное лечение).

10 Термин «вспомогательное вещество» в данном контексте означает любое вещество, не являющееся терапевтическим агентом, используемое в качестве носителя или несущей среды для доставки терапевтического агента субъекту или добавляемое к фармацевтической композиции для улучшения ее свойств при обращении или хранении, или для обеспечения или облегчения формирования единицы 15 дозы композиции в отдельное изделие, такое как капсула или таблетка, подходящая для перорального введения. Вспомогательные вещества включают, в качестве иллюстрации, но не ограничения, разбавители, разрыхлители, связующие вещества, адгезивы, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества, глиданты, агенты, модифицирующие поверхность, вещества, добавляемые для маскирования или противодействия неприятному вкусу или запаху, вкусоароматические вещества, 20 красители, ароматизаторы и вещества, добавляемые для улучшения внешнего вида композиции.

В настоящей заявке термин «вводить» или «введение» относится к выполнению физической доставки субъекту вещества, существующего вне организма.

25 **Сепиаптерин**

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат сепиаптерин. В некоторых вариантах реализации любой из вышеуказанных композиций сепиаптерин находится в кристаллической форме, например, в форме А, В, С, D, Е, F или G, как описано в WO 2018/102314 и WO 2018/102315, кристаллические формы которых включены в настоящее описание посредством 30 ссылки.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма сепиаптерина представляет собой форму F свободного основания сепиаптерина. Форма F характеризуется преломлениями при углах преломления 2θ по меньшей мере примерно $9,7^\circ$, примерно $10,2^\circ$, примерно $11,3^\circ$, примерно $14,0^\circ$, 35 примерно $14,6^\circ$, примерно $19,9^\circ$, примерно $22,2^\circ$, примерно $25,3^\circ$ и примерно $32,4^\circ$. В чистом материале формы F свободного основания сепиаптерина пики могут наблюдаться при углах преломления 2θ , указанных в таблице 2.

Таблица 2

Положение [2θ]	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 реализации кристаллическая форма представляет собой форму D свободного основания сепиаптерина. Форма D характеризуется преломлениями при углах преломления 2θ по меньшей мере примерно $8,9^\circ$, примерно $10,3^\circ$, примерно $10,9^\circ$, примерно $17,8^\circ$, примерно $24,9^\circ$, примерно $26,0^\circ$, примерно $26,7^\circ$, примерно $26,8^\circ$ и примерно $28,3^\circ$. В по существу чистом материале формы D свободного основания сепиаптерина пики могут наблюдаться при углах преломления 2θ , указанных в Таблице 3.

Таблица 3

Положение [2θ]	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

Положение [2 θ °]	Относительная интенсивность
35,5	1,57
37,1	1,09

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму А свободного основания сепиаптерина. Форма А характеризуется положениями пиков 2 θ , составляющими по меньшей мере примерно 4,7°, примерно 7,4°, примерно 9,5°, примерно 11,3°, примерно 15,6°, примерно 26,2° и примерно 27,2°. В по существу чистом материале формы А свободного основания сепиаптерина пики могут наблюдаться при углах преломления 2 θ , указанных в таблице 4.

Таблица 4

Положение [2 θ °]	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 реализации кристаллическая форма представляет собой форму В свободного основания сепиаптерина. Форма В характеризуется преломлениями при углах преломления 2 θ , составляющих по меньшей мере примерно 8,4°, примерно 14,9°, примерно 16,9°, примерно 25,4° и примерно 34,1°. В по существу чистом материале формы В свободного основания сепиаптерина пики могут наблюдаться при углах преломления 2 θ , указанных в таблице 5.

Таблица 5

Положение [2 θ °]	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 реализации кристаллическая форма представляет собой форму С свободного основания сепиаптерина. Форма С характеризуется преломлениями при углах преломления 2 θ по меньшей мере примерно 5,7°, примерно 7,8°, примерно 9,1°, примерно 11,5°, примерно 15,3°, примерно

16,0°, примерно 20,1°, примерно 25,4° и примерно 26,6°. В по существу чистом материале формы С свободного основания сепиаптерина пики могут наблюдаться при углах преломления 2θ , указанных в таблице 6.

Таблица 6

Положение [2θ]	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

- 5 В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму Е свободного основания сепиаптерина. Форма Е характеризуется преломлениями при углах преломления 2θ по меньшей мере примерно 6,0°, примерно 10,6°, примерно 12,1°, примерно 15,9°, примерно 20,9° и примерно 24,6°. В по существу чистом материале формы Е свободного основания сепиаптерина пики можно наблюдать при углах преломления 2θ , указанных в таблице 7.

10 **Таблица 7**

Положение [2θ]	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 реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму G свободного основания сепиаптерина. Форма G характеризуется преломлениями при углах преломления 2θ по меньшей мере примерно $10,0^\circ$, примерно $10,6^\circ$, примерно $11,2^\circ$, примерно $15,3^\circ$, примерно $15,9^\circ$, примерно $22,8^\circ$, примерно $24,4^\circ$, примерно $25,0^\circ$, примерно $25,7^\circ$ и примерно $26,6^\circ$. В по существу чистом материале формы G свободного основания сепиаптерина пики могут наблюдаться при углах преломления 2θ , указанных в таблице 8.

Таблица 8

Положение [$2\theta^\circ$]	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 реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит примерно 20-50% сепиаптерина по общей массе, например, примерно 20-40% сепиаптерина по массе, примерно 20-35% сепиаптерина по массе, примерно 20-30% сепиаптерина по массе, примерно 22-28% сепиаптерина по массе, примерно 24-26% по массе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может содержать примерно 20% сепиаптерина по массе, примерно 25% сепиаптерина по массе, примерно 30% сепиаптерина по массе, примерно 35% сепиаптерина по массе, примерно 40% сепиаптерина по массе, примерно 45% сепиаптерина по массе, примерно 50% сепиаптерина по массе.

Вспомогательные вещества

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции сепиаптерина, описанные в настоящем документе, могут содержать вспомогательные вещества, такие как по меньшей мере один разбавитель, разрыхлитель, глидант, суспендирующий агент, подсластитель, антиоксидант и

смазывающее вещество. Подходящие вспомогательные вещества для применения в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению представлены в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (22e изд.) под ред. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Филадельфия, штат Пенсильвания.

5

Разбавитель

Фармацевтические композиции могут содержать разбавитель, который может придавать стабильность или улучшенную формуемость. Примеры разбавителей включают целлюлозу (например, кристаллическую или микрокристаллическую), сахара, такие как лактоза или глюкоза, сахарные спирты, такие как маннит, ксилит, мальтит, сорбит и изомальт. Можно использовать более одного разбавителя.

10

Разбавители могут быть растворимыми в воде, например, глюкоза, лактоза, изомальт и маннит, или нерастворимыми в воде, например, целлюлоза (кристаллическая или микрокристаллическая). В одной и той же композиции могут быть использованы как водорастворимые, так и нерастворимые в воде разбавители.

15

Фармацевтическая композиция может содержать от примерно 10 до 85% разбавителя по массе, например, от примерно 50 до 85% разбавителя по массе, от примерно 60 до 80% разбавителя по массе, от примерно 65 до 75% разбавителя по массе. В некоторых вариантах реализации указанная фармацевтическая композиция содержит примерно 71% разбавителя по массе.

20

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит нерастворимый в воде разбавитель, выбранный из кристаллической целлюлозы и микрокристаллической целлюлозы, и по меньшей мере один водорастворимый разбавитель, выбранный из лактозы, глюкозы, маннита, ксилита, мальтита, сорбита, изомальта, сахарозы, фруктозы, мальтозы и трегалозы. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу и по меньшей мере два водорастворимых разбавителя. В некоторых вариантах реализации нерастворимый в воде разбавитель и водорастворимый разбавитель или комбинация водорастворимых разбавителей присутствуют в соотношении от примерно 1:1 до примерно 1:4, от примерно 1:2 до примерно 1:3 или примерно 1:2,5.

25

30

В одном варианте реализации фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению разбавители представляют собой маннит, изомальт и микрокристаллическую целлюлозу.

35

Фармацевтическая композиция может содержать от примерно 5 до 65% водорастворимого разбавителя по массе, например, от примерно 40 до 60% водорастворимого разбавителя по массе, от примерно 45% до 55% водорастворимого разбавителя по массе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 50% по массе водорастворимого разбавителя.

40

Фармацевтическая композиция может содержать от примерно 5 до 45% изомальта по массе, например, от примерно 35 до 45% изомальта по массе. В некоторых вариантах реализации композиция содержит примерно 40% изомальта по массе.

5 Фармацевтическая композиция может содержать от примерно 5 до 20% маннита по массе, например, от примерно 5 до 15% маннита по массе, от примерно 5 до 10% маннита по массе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 10% маннита по массе.

10 В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, содержащие высокие концентрации маннита (например, >10% маннита), налипали на ролики во время вальцевания, что приводило к разрыву лент.

15 Фармацевтическая композиция может содержать от примерно 15 до 40% нерастворимого в воде разбавителя по массе, например, от примерно 15 до 30% нерастворимого в воде разбавителя по массе, от примерно 15 до 25% нерастворимого в воде разбавителя по массе. В некоторых вариантах реализации композиция содержит примерно 21% нерастворимого в воде разбавителя по массе.

20 Композиция может содержать от примерно 15 до 40% микрокристаллической целлюлозы по массе, например, от примерно 17 до 25% микрокристаллической целлюлозы по массе, от примерно 19 до 23% микрокристаллической целлюлозы по массе. В некоторых вариантах реализации композиция содержит примерно 21% микрокристаллической целлюлозы по массе.

25 В некоторых вариантах реализации изомальт, маннит и микрокристаллическая целлюлоза обеспечивают композициям по настоящему изобретению превосходные седиментационные свойства, извлечение дозы и ощущение во рту после разведения в жидкости (например, воде или фруктовом соке), чем фармацевтические композиции, составленные с альтернативными разбавителями или пропорциями изомальта, маннита и микрокристаллической целлюлозы, отличными от пропорций, описанных выше.

30 **Суспендирующий агент**

Фармацевтическая композиция может содержать суспендирующий агент. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, диспергируют в жидкости перед введением субъекту. Включение суспендирующего агента предотвращает осаждение фармацевтической композиции при диспергировании в жидкости. Примеры суспендирующих агентов включают агар, альгиновую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу натрия, каррагинан, декстрин, желатин, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, метилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, повидон, трагакант или ксантановую камедь.

40 Композиция может содержать от примерно 0,5% до 2,0% суспендирующего агента по массе.

В одном варианте реализации фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению суспендирующий агент представляет собой ксантановую камедь. Композиция может содержать от примерно 0,5 до 2,0% ксантановой камеди по массе, например, от примерно 0,5 до 1,5% ксантановой камеди по массе, от примерно 0,75 до 1,25% ксантановой камеди по массе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 1% ксантановой камеди по массе.

В некоторых вариантах реализации составы, содержащие 0,5% ксантановой камеди по массе, проявляют более быстрое осаждение после диспергирования в воде, чем составы, содержащие большее количество ксантановой камеди. Составы, содержащие 2% ксантановой камеди по массе, продемонстрировали прилипание к ролику во время вальцевания. Однако составы, содержащие 1% ксантановой камеди по массе, демонстрировали хорошую технологичность и приемлемые свойства диспергирования с минимальным осаждением и без комкования.

Разрыхлитель

Фармацевтическая композиция может содержать разрыхлитель.

Примеры подходящих разрыхлителей включают крахмалгликолят натрия, кросповидон, поперечно-сшитую альгиновую кислоту, поперечно-сшитый крахмал, поперечно-сшитый альгинат натрия, кармеллозу, кармеллозу кальция, кроскармеллозу натрия, сложный эфир глицерина и жирной кислоты, карбоксиметилкрахмал натрия с низкой степенью замещения и частично прежелатинизированный крахмал.

Фармацевтическая композиция может содержать от примерно 0,5 до 1,5% разрыхлителя по массе, например, от примерно 0,75 до примерно 1,25% разрыхлителя по массе, от примерно 0,75 до 1% разрыхлителя по массе. В одном варианте реализации указанный разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

Фармацевтическая композиция может содержать от примерно 0,5 до 1,5% кроскармеллозы натрия по массе, например, от примерно 0,75 до примерно 1,25% кроскармеллозы натрия по массе, от примерно 0,75 до 1% кроскармеллозы натрия по массе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 1% кроскармеллозы натрия по массе.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, приготовленные с кроскармеллозой натрия, демонстрируют хорошую технологичность и образуют однородные дисперсии с водой менее чем за 30 секунд. Альтернативным составам, в которых отсутствует кроскармеллоза натрия, может потребоваться больше времени (например, примерно 1 минута) для диспергирования.

Смазывающее вещество

Фармацевтическая композиция может содержать смазывающее вещество. Примеры подходящих смазывающих веществ включают глицерилбегенат, глицерилбегатат; стеарилфумарат натрия,

стеариновую кислоту и ее соли, включая стеараты магния, кальция и натрия; гидрированные растительные масла; диоксид кремния; тальк; воск; борную кислоту; бензоат натрия; ацетат натрия; фумарат натрия; хлорид натрия; DL-лейцин; полиэтиленгликоль; олеат натрия; лаурилсульфат натрия; и лаурилсульфат магния.

5

Фармацевтическая композиция может содержать от примерно 0,4% до 0,8% смазывающего вещества по массе, например, от примерно 0,5% до 0,7% смазывающего вещества по массе, от примерно 0,5% до 0,6% смазывающего вещества по массе.

10 В одном варианте реализации смазывающее вещество представляет собой стеарат магния. Композиция может содержать от примерно 0,4% до 0,8% стеарата магния по массе, например, от примерно 0,5% до 0,7% стеарата магния по массе, от примерно 0,5% до 0,6% стеарата магния по массе. В некоторых вариантах реализации композиция содержит примерно 0,6% стеарата магния по массе.

15 **Глидант**

Фармацевтическая композиция может содержать глидант. Примеры глидантов включают коллоидный диоксид кремния, гидратированный сульфат алюминат натрия и тальк.

Фармацевтическая композиция может содержать от примерно 0,2% до 0,6% глиданта по массе.

20

В одном варианте реализации глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния. Фармацевтическая композиция может содержать от примерно 0,2% до 0,6% коллоидного диоксида кремния по массе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 0,4% коллоидного диоксида кремния по массе.

25

Подсластитель

Фармацевтическая композиция может содержать подсластитель. Примеры подсластителей включают сукралозу, сахарин натрия, аспартам и нейтрам.

30 Фармацевтическая композиция может содержать от примерно 0,5% до 2,0% подсластителя по массе, например, от примерно 0,5% до 1,5% сукралозы по массе, от примерно 0,5% до 1,0% сукралозы по массе.

В одном варианте реализации подсластитель представляет собой сукралозу.

35

Фармацевтическая композиция может содержать от примерно 0,5% до 2,0% сукралозы по массе, например, от примерно 0,5% до 1,5% сукралозы по массе, от примерно 0,5% до 1,0% сукралозы по массе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 1,0% сукралозы по массе.

40

Антиоксидант

Фармацевтическая композиция может содержать антиоксидант. Примеры антиоксидантов включают 4-хлор-2,6-ди-трет-бутилфенол, токоферол, альфа-токоферол, алкилированные дифениламины, аскорбиновую кислоту, аскорбилмиристан, аскорбилпальмитат, аскорбилстеарат, бета-каротин, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, лимонную кислоту, цистеин, D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат, дефероксамина метансульфонат, додецилгаллат, этилпарабен, фолиевую кислоту, фумаровую кислоту, галловую кислоту, глутатион, лецитин, яблочную кислоту, метилпарабен, монотиоглицерин, N-ацетилцистеин, нордигидрогуайаретовую кислоту, октилгаллат, п-фенилендиамин, аскорбат калия, метабисульфит калия, сорбат калия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, ретинол, сорбиновую кислоту, аскорбат натрия, бисульфит натрия, гидросульфит натрия, изоаскорбат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, тиосульфат натрия, винную кислоту, трет-бутилгидрохинон, токоферилацетат, витамин А, витамин В6, витамин В12 или витамин Е, или их комбинации. В некоторых вариантах реализации любой из вышеуказанных фармацевтических композиций антиоксидант представляет собой аскорбиновую кислоту, токоферол, ретинол, метабисульфит натрия, аскорбилпальмитат, N-ацетилцистеин, глутатион, бутилгидрокситолуол и/или бутилгидроксианизол. В некоторых вариантах реализации любой из вышеуказанных фармацевтических композиций антиоксидант представляет собой аскорбиновую кислоту или метабисульфит натрия.

Фармацевтическая композиция может содержать от примерно 0,05 до 0,2% антиоксиданта по массе, например, от 0,05 до 0,15% антиоксиданта по массе, от 0,08 до 0,1% антиоксиданта по массе.

В одном варианте реализации антиоксидант представляет собой метабисульфит натрия. Фармацевтическая композиция может содержать от примерно 0,05 до 0,2% метабисульфита натрия по массе, например, от примерно 0,05 до 0,15% метабисульфита натрия по массе, от примерно 0,08 до 0,1% метабисульфита натрия по массе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 0,1% метабисульфита натрия по массе.

В других вариантах реализации фармацевтическая композиция не содержит антиоксиданта.

30 **Примеры композиции**

Существует большое разнообразие подходящих составов фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Составы, подходящие для перорального введения, включают (a) порошки, (b) капсулы, таблетки, таблетки для рассасывания и пастилки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента в виде твердых веществ или гранул; (c) жидкие растворы, такие как эффективное количество соединения, растворенного в разбавителях, таких как вода, физиологический раствор или сок; (d) суспензии в соответствующей жидкости; и (e) подходящие эмульсии. Предпочтительными являются твердые пероральные лекарственные формы, такие как капсульные формы, таблеточные формы и порошковые формы.

40 В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению объединяют перед введением с несущей средой для введения дозы. В некоторых

5 вариантах реализации любой из вышеуказанных композиций предложенную композицию можно вводить в несущей среде для введения дозы, имеющей вязкость примерно 50-1750 сантипуаз (сП), например, для облегчения суспендирования и дозирования фармацевтической композиции. Один тип суспендирующего агента, который может быть использован, представляет собой комбинацию

5 глицерина и сахарозы в воде (например, пероральная смесь MEDISCA® с 2,5% глицерина и 27% сахарозы в воде).

10 В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиция представляет собой состав В и состоит из сепиаптерина и вспомогательных веществ в соотношениях, описанных в таблице 9. В одном варианте реализации композиция содержит 250 мг сепиаптерина. Во втором варианте реализации композиция содержит 1000 мг сепиаптерина.

Таблица 9. Состав В

Компонент	% мас./мас.	Количество (мг на единичную дозу)	
		Дозировка 250 мг	Дозировка 1000 мг
Сепиаптерин	25,0	250,0	1000,0
Микрокристаллическая целлюлоза	21,0	210,0	840,0
Изомальт	40,0	400,0	1600,0
Маннит	10,0	100,0	400,0
Кроскармеллоза натрия	1,0	10,0	40,0
Ксантановая камедь	1,0	10,0	40,0
Коллоидный диоксид кремния	0,4	4,0	16,0
Сукралоза	1,0	10,0	40,0
Стеарат магния	0,6	6,0	24,0
Всего	100	1000,0	4000,0

15 В третьем и четвертом вариантах реализации композиция представляет собой состав С или D и состоит из соотношений, описанных в таблице 10.

Таблица 10. Составы С и D

	Состав С	Состав D
Сепиаптерин	25	25
Микрокристаллическая целлюлоза	20,9	41
Изомальт	40	30
Маннит	10	-
Кроскармеллоза натрия	1	1
Ксантановая камедь	1	1

Коллоидный диоксид кремния	0,4	0,4
Метабисульфит натрия	0,1	-
Сукралоза	1	1
Стеарат магния	0,6	0,6
Всего	100	100

Способы получения состава

5 В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению получают путем сухого гранулирования. В некоторых вариантах реализации процесс сухого гранулирования может включать вальцевание и последующее измельчение, смешивание и наполнение саше. Таким образом, важен выбор таких вспомогательных веществ, которые совместимы с использованием роликового компактора, таких как вспомогательные вещества, которые не приводят к прилипанию к ролику.

10 В одном способе получения композиции согласно настоящему изобретению используют вальцевание в соответствии со следующими стадиями: (1) просеивание сепиаптерина и по меньшей мере одного водорастворимого разбавителя, нерастворимого в воде разбавителя, разрыхлителя, суспендирующего агента, глиданта и подсластителя и смешивание с получением предварительно смешанной смеси, (2) просеивание смазывающего вещества, (3) смешивание смазывающего вещества с предварительно смешанной смесью с получением смазанной предварительно смешанной смеси, (4) получение лент из смазанной предварительно смешанной смеси с помощью роликового компактора, (5) измельчение лент с получением измельченного состава, (6) смешивание измельченного состава с помощью блендера с получением фармацевтической композиции. Способ получения композиции согласно настоящему изобретению может дополнительно включать наполнение саше фармацевтической композицией.

20

Способ применения

Фармацевтические композиции сепиаптерина согласно настоящему изобретению могут служить для повышения внутриклеточных уровней ВН4 у субъекта. Таким образом, фармацевтические композиции сепиаптерина, описанные в настоящем документе, могут служить в качестве подходящего терапевтического средства для лечения заболеваний, связанных с низкими внутриклеточными уровнями ВН4 или с дисфункцией различных ВН4-зависимых метаболических путей, включая, но не ограничиваясь ими, первичный дефицит тетрагидробиоптерина, дефицит GTPCH, гастропарез, гиперфенилаланинемию, дефицит 6-пирувоил-тетрагидроптеринсинтазы (PTPS), дефицит DHPR, дефицит сепиаптеринредуктазы, дофамин-чувствительную дистонию, синдром Сегавы, дефицит тирозингидроксилазы, фенилкетонурию, дефицит DNAJC12, болезнь Паркинсона, депрессию, вызванную болезнью Паркинсона, импульсивность у пациентов с болезнью Паркинсона, большую депрессию, расстройство аутистического спектра, СДВГ, шизофрению, биполярное расстройство, церебральную ишемию, синдром беспокойных ног, обсессивно-компульсивное расстройство, тревожность, агрессию при болезни Альцгеймера, цереброваскулярные нарушения, спазм после субарахноидального кровоизлияния, миокардит, коронарный вазоспазм, гипертрофию сердца,

35

артериосклероз, гипертензию, тромбоз, инфекции, эндотоксический шок, цирроз печени, гипертрофический пилоростеноз, повреждение слизистой оболочки желудка, легочную гипертензию, нарушение функции почек, импотенцию и гипогликемию. Таким образом, фармацевтические композиции сепиаптерина в соответствии с настоящим изобретением можно вводить пациенту в эффективном количестве для обеспечения лечения или облегчения заболевания, расстройства или патологического состояния.

Дозировка

Сепиаптерин можно применять в любой подходящей дозе. Подходящие дозы и схемы введения доз могут быть определены обычными методами определения диапазона. Как правило, лечение начинают с меньших доз, которые меньше оптимальной дозы. После этого дозу увеличивают небольшими приращениями до достижения оптимального эффекта в данных обстоятельствах. Для удобства общая суточная доза может быть разделена и введена порциями в течение дня, если это необходимо. В надлежащих дозах и при подходящем введении определенных соединений настоящее изобретение обеспечивает широкий диапазон ответов.

В некоторых вариантах реализации доза представляет собой количество, достаточное для достижения уровней VH_4 в ЦНС, например, измеренных в ЦСЖ, и/или достаточное для получения терапевтического результата, например, повышенного уровня серотонина или дофамина в ЦНС. В некоторых вариантах реализации доза представляет собой количество, достаточное для достижения уровней VH_4 в плазме.

В одном аспекте фармацевтическая композиция сепиаптерина представлена в виде перорального порошка в саше. Саше может быть любого подходящего размера. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция сепиаптерина представлена в виде саше с дозировкой 250 мг или 1000 мг. Рассчитанная суточная доза, основанная на массе тела, может быть округлена до ближайшего значения, кратного 250 мг или 1000 мг, в зависимости от обстоятельств. Например, расчетная доза от 1251 до 1374 мг может быть округлена до 1250 мг, что соответствует 1×250 мг саше и 1×1000 мг саше. Рассчитанная доза от 1375 до 1499 мг может быть округлена до 1500 мг, что соответствует 2×250 мг саше и 1×1000 мг саше.

Полное содержимое одного саше 250 мг или 1000 мг можно суспендировать в 10 мл или 20 мл воды или фруктового сока, соответственно. После добавления комбинацию можно встряхивать или перемешивать в течение по меньшей мере 30 секунд с получением суспензии. После смешивания всю полученную суспензию или соответствующее количество полученной суспензии в зависимости от массы индивидуума можно измерить и немедленно ввести субъекту перорально.

Для субъектов в возрасте ≥ 2 лет с массой тела ≤ 18 кг вводят дозу 20 мг/кг

Для субъектов в возрасте ≥ 2 лет с массой тела ≤ 18 кг фармацевтическую композицию сепиаптерина можно суспендировать в 9 мл воды или яблочного сока на 250 мг саше, и аликвоту этой суспензии, соответствующую дозе 20 мг/кг, можно вводить перорально с помощью шприца для перорального

введения. Таблица 1 представлена информация о дозировке для субъектов в дозах 20 мг/кг. Для субъектов с массой тела ≤ 18 кг для этой дозы может быть использован градуированный дозировочный шприц.

5 **Таблица 11: Таблица дозирования из расчета 20 мг/кг/сутки для пациентов в возрасте ≥ 2 лет с массой тела ≤ 18 кг**

Масса субъекта (кг) ^a	Требуемая доза: 20 мг/кг/сутки ^b			
	Доза (мг)	Фармацевтическая композиция сепиаптерина, количество саше по 250 мг для суспендирования ^c	Объем разведения (мл) ^d	Объем вводимой дозы (мл) ^e
8	160	1	9	6,4
9	180	1	9	7,2
10	200	1	9	8
12	240	1	9	9,6
12,5	250	1	9	10
15	300	2	18	12
18	360	2	18	14,4

^a Округлите массу пациента до ближайшей указанной в таблице массы в кг. Например, масса тела субъекта от 8,01 до 8,49 кг может быть округлена до 8 кг, а масса тела субъекта от 8,7550 до 8,99 кг может быть округлена до 9 кг.

^b Требуемая доза из расчета 20 мг/кг/сутки для субъектов.

10 ^c Фармацевтическая композиция сепиаптерина, 250 мг, поставляемая в одноразовых саше.

^d Объем жидкости (воды или яблочного сока) для суспендирования фармацевтической композиции сепиаптерина, 250 мг.

^e Вылейте остаток смеси после отбора вводимого объема.

Для пациентов в возрасте ≥ 2 лет с массой тела ≤ 15 кг вводят дозу 40 и 60 мг/кг

15 Для субъектов в возрасте ≥ 2 лет с массой тела ≤ 15 кг фармацевтическую композицию сепиаптерина можно суспендировать в 9 мл воды или яблочного сока на 250 мг саше, и аликвоту этой суспензии, соответствующую дозе 40 и 60 мг/кг, можно вводить перорально с помощью шприца для перорального введения. Таблица 12 и Таблица 13 представлена информация о дозировке для субъектов в дозах 40 и 60 мг/кг, соответственно. Для субъектов с массой тела ≤ 15 кг для указанных 2 доз может быть
20 использован градуированный дозировочный шприц.

Таблица 12: Таблица дозирования из расчета 40 мг/кг/сутки для пациентов в возрасте ≥ 2 лет с массой тела ≤ 15 кг

Масса субъекта (кг) ^a	Требуемая доза: 40 мг/кг/сутки ^b			
	Доза (мг)	Фармацевтическая композиция сепиаптерина, количество саше по 250 мг для суспендирования ^c	Объем разведения (мл) ^d	Объем вводимой дозы (мл) ^e
8	320	2	18	12,8
9	360	2	18	14,4
10	400	2	18	16
12	480	2	18	19,2
12,5	500	2	18	20
15	600	3	27	24

^a Округлите массу пациента до ближайшей указанной в таблице массы в кг. Например, масса тела субъекта от 8,01 до 8,49 кг может быть округлена до 8 кг, а масса тела субъекта от 8,50 до 8,99 кг может быть округлена до 9 кг.

^b Требуемая доза из расчета 40 мг/кг/сутки для субъектов.

25 ^c Фармацевтическая композиция сепиаптерина, 250 мг, поставляемая в одноразовых саше.

^d Объем жидкости (воды или яблочного сока) для суспендирования фармацевтической композиции сепиаптерина, 250 мг.

^e Вылейте остаток смеси после отбора вводимого объема.

5 **Таблица 13: Таблица дозирования из расчета 60 мг/кг/сутки для пациентов в возрасте ≥ 2 лет с массой тела ≤ 15 кг**

Масса субъекта (кг) ^a	Требуемая доза: 60 мг/кг/сутки ^b			
	Доза (мг)	Фармацевтическая композиция сепиаптерина, количество саше по 250 мг для суспендирования ^{c,f}	Объем разведения (мл) ^d	Объем вводимой дозы (мл) ^e
8	480	2	18	19,2
9	540	3	27	21,6
10	600	3	27	24
12	720	3	27	28,8
12,5	750	3	27	30
15	900	1 × 1000 мг саше	36	36

^a Округлите массу пациента до ближайшей указанной в таблице массы в кг. Например, масса тела субъекта от 8,01 до 8,49 кг может быть округлена до 8 кг, а масса тела субъекта от 8,75 до 8,99 кг может быть округлена до 9 кг.

^b Требуемая доза из расчета 60 мг/кг/сутки для субъектов.

10 ^c Фармацевтическая композиция сепиаптерина, 250 мг, поставляемая в одноразовых саше.

^d Объем жидкости (воды или яблочного сока) для суспендирования фармацевтической композиции сепиаптерина, 250 мг.

^e Вылейте остаток смеси после отбора вводимого объема.

^f Используйте 1000 мг саше по показаниям.

15 **Для пациентов в возрасте <6 месяцев с массой тела ≤ 12 кг вводят дозу 7,5 мг/кг**

Для субъектов в возрасте <6 месяцев с массой тела ≤ 12 кг фармацевтическую композицию сепиаптерина можно суспендировать в 9 мл воды или яблочного сока на 250 мг саше, и аликвоту этой суспензии, соответствующую дозе 7,5 мг/кг, можно вводить перорально с помощью шприца для перорального введения. Таблица 14 представлена информация о дозировке для субъектов <6

20 месяцев в дозе 7,5 мг/кг. Для субъектов с массой тела ≤ 12 кг для этой дозы используют градуированный дозировочный шприц.

Таблица 14: Таблица дозирования из расчета 7,5 мг/кг/сутки для пациентов в возрасте <6 месяцев с массой тела ≤ 12 кг

Масса субъекта (кг) ^a	Требуемая доза: 7,5 мг/кг/сутки ^b			
	Доза (мг)	Фармацевтическая композиция сепиаптерина, количество саше по 250 мг для суспендирования ^c	Объем разведения (мл) ^d	Объем вводимой дозы (мл) ^e
1	7,5	1	9	0,3
1,2	9	1	9	0,36
1,4	10,5	1	9	0,42
1,7	12,8	1	9	0,51
2	15	1	9	0,6
2,5	18,8	1	9	0,75
3	22,5	1	9	0,9
3,5	26,3	1	9	1,05
4	30	1	9	1,2
4,5	33,8	1	9	1,35
5	37,5	1	9	1,5
6	45	1	9	1,8

Масса субъекта (кг) ^a	Требуемая доза: 7,5 мг/кг/сутки ^b			
	Доза (мг)	Фармацевтическая композиция сепиаптерина, количество саше по 250 мг для суспендирования ^c	Объем разведения (мл) ^d	Объем вводимой дозы (мл) ^e
7	52,5	1	9	2,1
8	60	1	9	2,4
9	67,5	1	9	2,7
10	75	1	9	3
12	90	1	9	3,6

^a Округлите массу пациента до ближайшей указанной в таблице массы в кг. Например, масса тела субъекта от 2,01 до 2,24 кг может быть округлена до 2 кг, а масса тела субъекта от 4,75 до 4,99 кг может быть округлена до 5 кг.

^b Требуемая доза из расчета 7.5 мг/кг/сутки для субъектов.

5 ^c Фармацевтическая композиция сепиаптерина, 250 мг, поставляемая в одноразовых саше.

^d Объем жидкости (воды или яблочного сока) для суспендирования фармацевтической композиции сепиаптерина, 250 мг.

^e Вылейте остаток смеси после отбора вводимого объема.

Для пациентов в возрасте от ≥6 до <12 месяцев с массой тела ≤15 кг вводят дозу 15 мг/кг

- 10 Для субъектов в возрасте от ≥6 до <12 месяцев с массой тела ≤15 кг фармацевтическую композицию сепиаптерина можно суспендировать в 9 мл воды или яблочного сока на 250 мг саше, и аликвоту этой суспензии, соответствующую дозе 15 мг/кг, можно вводить перорально с помощью шприца для перорального введения. Таблица представлена информация о дозировке для субъектов в возрасте от ≥6 до <12 месяцев в дозе 15 мг/кг. Для субъектов с массой тела ≤15 кг для этой дозы используют
- 15 градуированный дозировочный шприц.

Таблица 15: Таблица дозирования из расчета 15 мг/кг/сутки для пациентов в возрасте от ≥6 до <12 месяцев с массой тела ≤15 кг

Масса субъекта (кг) ^a	Требуемая доза: 15 мг/кг/сутки ^b			
	Доза (мг)	Фармацевтическая композиция сепиаптерина, количество саше по 250 мг для суспендирования ^c	Объем разведения (мл) ^d	Объем вводимой дозы (мл) ^e
4	60	1	9	2,4
4,5	67,5	1	9	2,7
5	75	1	9	3
6	90	1	9	3,6
7	105	1	9	4,2
8	120	1	9	4,8
9	135	1	9	5,4
10	150	1	9	6
12	180	1	9	7,2
15	225	1	9	9

^a Округлите массу пациента до ближайшей указанной в таблице массы в кг. Например, масса тела субъекта от 4,01 до 4,24 кг может быть округлена до 4 кг, а масса тела субъекта от 4,75 до 4,99 кг может быть округлена до 5 кг.

^b Требуемая доза из расчета 15 мг/кг/сутки для пациентов ≥6 месяцев, но <12 месяцев.

^c Фармацевтическая композиция сепиаптерина, 250 мг, поставляемая в одноразовых саше.

^d Объем жидкости (воды или яблочного сока) для суспендирования фармацевтической композиции сепиаптерина, 250 мг.

25 ^e Вылейте остаток смеси после отбора вводимого объема.

Для пациентов в возрасте от ≥12 месяцев до <2 лет с массой тела ≤18 кг вводят дозу 30 мг/кг

Для субъектов в возрасте от ≥12 месяцев до <2 лет с массой тела ≤18 кг фармацевтическую композицию сепиаптерина можно суспендировать в 9 мл воды или яблочного сока на 250 мг саше, и

аликвоту этой суспензии, соответствующую дозе 30 мг/кг, можно вводить перорально с помощью шприца для перорального введения. Таблица представлена информация о дозировке для субъектов в возрасте от ≥ 12 месяцев до < 2 лет в дозе 30 мг/кг. Для субъектов с массой тела ≤ 18 кг для этой дозы используют градуированный дозировочный шприц.

5 **Таблица 16: Таблица дозирования из расчета 30 мг/кг/сутки для пациентов в возрасте от ≥ 12 месяцев до < 2 лет с массой тела ≤ 18 кг**

Масса субъекта (кг) ^a	Требуемая доза: 30 мг/кг/сутки ^b			
	Доза (мг)	Фармацевтическая композиция сепиаптерина, количество саше по 250 мг для суспендирования ^c	Объем разведения (мл) ^d	Объем вводимой дозы (мл) ^e
5	150	1	9	6
6	180	1	9	7,2
7	210	1	9	8,4
8	240	1	9	9,6
9	270	2	18	10,8
10	300	2	18	12
12	360	2	18	14,4
15	450	2	18	18
18	540	3	27	21,6

^a Округлите массу пациента до ближайшей указанной в таблице массы в кг. Например, масса тела субъекта от 5,01 до 5,49 кг может быть округлена до 5 кг, а масса тела субъекта от 5,50 до 5,99 кг может быть округлена до 6 кг.

10 ^b Требуемая доза из расчета 30 мг/кг/сутки для субъектов.

^c Фармацевтическая композиция сепиаптерина, 250 мг, поставляемая в одноразовых саше.

^d Объем жидкости (воды или яблочного сока) для суспендирования фармацевтической композиции сепиаптерина, 250 мг.

15 В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению представляет собой порошок от желтого до оранжевого цвета, упакованный в алюминиевые саше, содержащие либо 250 мг, либо 1000 мг сепиаптерина, и может храниться в холодильнике при температуре от 2°C до 8 °C. Разведенная суспензия сепиаптерина может быть введена сразу. Суспензию можно хранить при комнатной температуре в течение периода времени от момента приготовления до введения. Полное содержимое одного 250 мг или 1000 мг пакетика композиции
20 можно суспендировать в 10 мл или 20 мл воды или фруктового сока, соответственно. После добавления комбинацию можно встряхивать или перемешивать в течение по меньшей мере 30 секунд с получением суспензии. После приготовления всю полученную суспензию или соответствующее количество полученной суспензии в зависимости от массы индивидуума можно измерить и немедленно ввести субъекту перорально.

25 **ПРИМЕРЫ**

Несмотря на то, что некоторые признаки изобретения были проиллюстрированы и описаны в настоящем документе, специалистам в данной области техники будут понятны многие модификации, замены, изменения и эквиваленты. Следовательно, следует понимать, что прилагаемая формула изобретения предназначена для охвата всех таких модификаций и изменений, которые подпадают под
30 истинную сущность изобретения. Таким образом, для описания различных аспектов настоящего изобретения приведены следующие примеры. Если ниже не указано иное, приведенные примеры представляют собой отдельные варианты реализации аспектов настоящего изобретения, и

специалисту в данной области техники будет понятно, что могут быть созданы дополнительные примеры, чтобы в равной степени раскрыть аспекты настоящего изобретения.

5 Следующие примеры включают иллюстрации аспектов изобретения. Сепиаптерин, используемый в составах, проиллюстрированных во всех приведенных ниже примерах, был в форме кристаллической формы F. Приведенные примеры не следует рассматривать как ограничения.

Пример 1. Состав А

10 Следующий состав сепиаптерина, состав А, ранее применяли в клинических исследованиях фенилкетонурии фазы I, проводимых компанией Sensa Pharmaceuticals (в настоящее время PTC Therapeutics, Inc.). Тот же состав использовали в качестве эталонного состава в исследованиях, описанных ниже в примерах 8-10 и 12. Рецепт А представляет собой порошковый состав для перорального применения, имеющий следующий состав: сепиаптерин (23%), аскорбиновая кислота (5%), микрокристаллическая целлюлоза (57%), кроскармеллоза натрия (9%) и коллоидный диоксид кремния (6%), где все проценты представляют собой процент по массе. Способ получения указанного состава описан в примере 1 международной заявки, опубликованной как WO 2019/046849, включенной в настоящий документ посредством ссылки.

20 Резюме клинических исследований фазы I, в которых был использован указанный состав, представлено в публикации Smith et al., "Phase I clinical evaluation of CNSA-001 (sepiapterin), a novel pharmacological treatment for phenylketonuria and tetrahydrobiopterin deficits in healthy volunteers", Molecular Genetics and Metabolism 126 (2019) 406-412. Описание этого исследования также можно представлено на сайте clinicaltrials.gov.

Пример 2. Исследование совместимости лекарственного вещества со вспомогательными веществами (DEC) с использованием программы оценки стабильности методом ускоренного старения (ASAP)

25 Проверяли несколько вспомогательных веществ для разработки состава сепиаптерина для улучшения технологичности, стабильности и вкусовых качеств:

30 • двухкомпонентные смеси лекарственного вещества и различных разбавителей (изомальта, микрокристаллической целлюлозы, маннита) в соотношении 1:4 мас./мас. (лекарственное вещество:разбавитель).

35 • трехкомпонентные смеси лекарственного вещества, разбавителя и других функциональных вспомогательных веществ, таких как смазывающее вещество (стеарат магния), разрыхлители (кроскармеллоза натрия, крахмалгликолят натрия), глидант (коллоидный диоксид кремния), связующее вещество (поливинилпирролидон K30), подкислитель (лимонная кислота), поверхностно-активное вещество (полосамер 407), суспендирующие агенты (гидроксиэтилцеллюлоза, ксантановая камедь) и подсластитель (сукралоза) в соотношении 1:3,75:0,25 мас./мас. (лекарственное вещество:разбавитель:другие вспомогательные вещества).

Образцы двухкомпонентных и трехкомпонентных смесей хранили при 40 °С, 40 °С/75% ОВ, 60° С, 60 °С/75% ОВ, 70 °С и 70 °С/50% ОВ в течение 2 недель с использованием протокола оценки стабильности методом ускоренного старения. Для исследования DEC выбирали стрессовые условия для наблюдения кинетики потенциального разложения в более короткие сроки. Анализировали любое изменение количественного содержания основного вещества и продуктов разложения для образцов, подверженных стрессу, в качестве показателя несовместимости и сравнивали с контрольными образцами, не подверженными стрессу.

Не наблюдалось значительных изменений количественного содержания основного вещества и продуктов разложения как для двухкомпонентных, так и для трехкомпонентных смесей при стрессовых условиях хранения, за исключением смесей, содержащих лимонную кислоту и полоксамер 407, в которых содержание продуктов разложения увеличилось с 0,61 до 3,59% мас./мас. и с 0,47 до 2,06% мас./мас., соответственно, после 14 дней воздействия при 40 °С/75% ОВ.

Стабильность смеси

Кроме того, для оценки любых возможных взаимодействий сепиаптерина со смесями вспомогательных веществ проводили исследование стабильности прототипа смеси. Полученные смеси хранили при 50 °С/75% ОВ, 60 °С, 60 °С/75% ОВ, 70 °С и 70 °С/50% ОВ в течение 2 недель. Поскольку сепиаптерин имеет склонность к окислительному разложению, оценивали некоторые выбранные антиоксиданты. Получали различные смеси сепиаптерина и вспомогательных веществ для оценки влияния содержания лекарственного вещества, соотношений разбавителей и различных антиоксидантов (метабисульфит натрия, пропилгаллат, бутилгидрокситолуол) на количественное содержание основного вещества и продуктов разложения.

Исследование стабильности смеси продемонстрировало, что смесь, содержащая 39% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы, показала несколько более высокое общее содержание продуктов разложения (2,5% масс./масс.) после 2 недель воздействия при 60 °С/75% ОВ по сравнению со смесью, содержащей 19% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы, которая имела общее содержание продуктов разложения 2,0% мас./мас.

Смесь, содержащая от 25% мас./мас. до 50% мас./мас. сепиаптерина, не оказывала существенного влияния на количественное содержание основного вещества и продуктов разложения. Следовательно, могут быть использованы уровни содержания лекарственного вещества от 25% мас./мас. до 50% мас./мас.

Оценка антиоксидантов: Присутствие антиоксидантов в смесях не продемонстрировало существенного улучшения стабильности смеси, о чем свидетельствует общее содержание продуктов разложения после 2 недель воздействия при 60 °С/75% ОВ. Количество продуктов разложения для контрольной смеси (без антиоксиданта) и смесей, содержащих метабисульфит натрия, бутилгидрокситолуол и пропилгаллат, составляло 2,14, 1,83, 2,01 и 2,31% мас./мас., соответственно.

Пример 3. Получение составов

5 Составы получали в масштабе 100 г путем вальцевания с использованием композиций, описанных в таблице 17. Составы были разработаны для оценки влияния переменных параметров состава, включая содержание лекарственного вещества, соотношение разбавителей и содержание других вспомогательных веществ, на технологичность, как показано в таблице 17. Технологические наблюдения и внутрипроизводственные данные приведены в таблице 18.

10 **Таблица 17:** Состав прототипов для обеспечения технологичности и оптимизации содержания вспомогательных веществ

	Партия 1	Партия 2	Партия 3	Партия 4	Партия 5	Партия 6
Сепиаптерин	25	25	25	25	25	25
МСС (РН112)	40	20	20	21	21	41
Galeniq 720 (изомальт)	15	25	40	30	40	30
Pearlitol DC 300	15	25	10	20	10	0
Кроскармеллоза натрия	1	1	1	1	1	1
Крахмалгликолят натрия	1	1	1	1	1	1
Ксантановая камедь	1	1	1	0,4	0,4	0,4
Коллоидный диоксид кремния	0,4	0,4	0,4	1	1	1
Сукралоза	1	1	1	0,6	0,6	0,6
Стеарат магния	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Всего	100	100	100	100	100	100

Таблица 18: Наблюдения в отношении технологичности и внутрипроизводственные данные для составов

Партия №	Поток предварительно смеси из бункера	Характеристики ленты					Характеристики нерасфасованных гранул					
	Скорость шнека ~30-40	Прилипание к ролику	Внешний вид	Толщина	Твердость	DT* (мин)	Насыпная плотность до уплотнения (BD), г/см ³	Насыпная плотность после уплотнения (TD), г/см ³	Отношение Хауснера (HR)	Индекс Карра	Поток**	Время диспергирования в воде (с) / Внешний вид
1	Хороший	Нет	Непрерывная	0,8	+++	<1	0,57	0,695	1,22	21,9	Свободный/удовлетворительный	<30 с / однородная дисперсия
2	Хороший	Нет	Непрерывная	0,8	++	<1	0,55	0,67	1,22	21,8	Свободный/удовлетворительный	<30 с / однородная дисперсия
3	Хороший	Нет	Непрерывная	0,8	++++	~1	0,56	0,7	1,25	25,0	Свободный/удовлетворительный	<30 с / однородная дисперсия
4	Хороший	Нет	Непрерывная	0,8	+++	<1	0,56	0,67	1,20	19,6	Свободный/удовлетворительный	<30 с / однородная дисперсия
5	Хороший	Нет	Непрерывная	0,8	++++	~1	0,56	0,69	1,23	23,2	Свободный/удовлетворительный	<30 с / однородная дисперсия
6	Хороший	Нет	Непрерывная	0,8	++++	<1	0,56	0,7	1,25	25,0	Свободный/удовлетворительный	<30 с / однородная дисперсия

В приведенных выше таблицах ВD относится к насыпной плотности до уплотнения, DT относится к времени разложения, HR относится к отношению Хауснера, и TD относится к насыпной плотности после уплотнения. Время разложения указано для 0,5-дюймовой ленты. Знаки «плюс» в таблице относятся к следующим наблюдаемым характеристикам: «+» - мягкая, «++» - средней жесткости, «+++» - жесткая и «++++» - очень жесткая.

Пример 4. Содержание лекарственного вещества, вспомогательные вещества и их содержание

Содержание лекарственного вещества

Во время процесса вальцевания наблюдали прилипание к ролику составов, содержащих 40% мас./мас. или более лекарственного вещества. Для составов, содержащих 25% мас./мас. сепиаптерина, не наблюдалось прилипания к ролику.

Разбавители и их содержание

Фармацевтическая композиция сепиаптерина может быть предназначена для диспергирования в водных средах перед пероральным введением. МСС представляет собой нерастворимое в воде вспомогательное вещество и может влиять на седиментационные свойства после разведения фармацевтической композиции сепиаптерина в жидких носителях. Таким образом, для улучшения седиментационных свойств, извлечения дозы и ощущения во рту после разведения использовали более низкое содержание микрокристаллической целлюлозы (20-40%) и два дополнительных водорастворимых разбавителя (т.е. изомальт и маннит). Содержание микрокристаллической целлюлозы 20-40% мас./мас. обеспечивало наилучшую технологичность, характеристики ленты и внутрипроизводственные результаты (таблица 18).

Составы с меньшим содержанием маннита (0-10% мас./мас.) не налипали на ролики и обеспечивали получение непрерывных лент.

Составы, содержащие 30-40% мас./мас. изомальта, обеспечивали высокие характеристики технологичности (таблица 18).

В целом, могут быть использованы маннит (0-10%), изомальт (30-40%) и микрокристаллическая целлюлоза (20-40%).

Содержание разрыхлителя

Кроскармеллозу натрия добавляют к лекарственному препарату для облегчения распада гранул после разведения в водной среде. Серии составов, полученные с 1% мас./мас. кроскармеллозы натрия, демонстрировали хорошую технологичность и образовывали однородные дисперсии с водой (5, <30 секунд) по сравнению с эталонным составом R2 без добавления кроскармеллозы натрия (R1, время диспергирования ~1 мин).

Содержание глиданта

Получали эталонный состав R2 и 5 с двумя различными концентрациями коллоидного диоксида кремния (т.е. 0,2% и 0,4% мас./мас., соответственно). В отличие от 5, предварительная смесь, а также измельченные гранулы R2 показали неудовлетворительные свойства текучести, что потенциально может повлиять на однородность массы во время операции наполнения саше.

5

Содержание смазывающего вещества

Оценивали три состава, содержащие 0,4%, 0,6% и 0,8% мас./мас. стеарата магния, соответственно. Наблюдали прилипание к ролику для прототипа РТС 30 с 0,4% мас./мас. стеарата магния. Состав с 0,6% мас./мас. стеарата магния обеспечивал получение приемлемых лент без прилипания к ролику.

10

Суспендирующий агент и его содержание

В качестве суспендирующих агентов оценивали гидроксиэтилцеллюлозу и ксантановую камедь в концентрации 2% мас./мас. с получением однородных дисперсий при разведении в воде. В отличие от ксантановой камеди, состав, содержащий гидроксиэтилцеллюлозу, обеспечивал получение флоккулированной суспензии с быстрым осаждением после разведения водой. Оценивали три различные концентрации ксантановой камеди, 0,5, 1 и 2% мас./мас. Состав, содержащий 0,5% мас./мас. ксантановой камеди, демонстрировал более быстрое осаждение после разведения в воде, тогда как состав, содержащий 2% мас./мас. ксантановой камеди, демонстрировал прилипание к ролику. Кроме того, состав с 1,0% мас./мас. ксантановой камеди продемонстрировал хорошую технологичность, а также приемлемые свойства диспергирования с минимальным осаждением без комкования.

15

20

Антиоксидант и его содержание

Оценивали эффект двух антиоксидантов, метабисульфита натрия и смеси 1:1 ВНТ (бутилгидрокситолуол):ВНА (бутилгидроксианизол) после двух недель хранения при 60 °С/75% ОВ. Метабисульфит натрия оценивали в концентрациях 0,05% мас./мас., 0,1% мас./мас. и 0,2% мас./мас. Смесь 1:1 ВНТ:ВНА оценивали в концентрациях 0,01% мас./мас., 0,05% мас./мас. и 0,1% мас./мас.

25

30

Для всех составов, содержащих антиоксиданты, не наблюдалось существенных изменений в количественном содержании основного вещества и общем содержании продуктов разложения, по сравнению с контрольным составом без каких-либо антиоксидантов.

Пример 5. Производственный процесс

Сепиаптерин, не составленный в лекарственную форму, имеет низкую насыпную плотность до уплотнения и демонстрирует низкие характеристики текучести. Для улучшения свойств текучести композиции сепиаптерина согласно настоящему изобретению был выбран метод сухого гранулирования. Производственный процесс включал предварительное смешивание, вальцевание с последующим измельчением, окончательное смешивание и наполнение саше. Данные анализов партий выбранного производственного процесса свидетельствуют о получении приемлемого лекарственного препарата в пределах спецификации. Репрезентативный производственный процесс включает:

35

40

- 1) просеивание сепиаптерина и по меньшей мере одного водорастворимого разбавителя, нерастворимого в воде разбавителя, разрыхлителя, суспендирующего агента, глиданта и подсластителя и смешивание с получением предварительно смешанной смеси;
- 2) просеивание смазывающего вещества;
- 5 3) смешивание смазывающего вещества с предварительно смешанной смесью с получением смазанной предварительно смешанной смеси;
- 4) получение лент из смазанной предварительно перемешанной смеси с помощью роликового компактора;
- 5) измельчение лент с получением измельченного состава;
- 10 6) смешивание измельченного состава с помощью блендера с получением фармацевтической композиции; и, необязательно
- 7) наполнение саше фармацевтической композицией с помощью устройства для наполнения саше.

Пример 6. Гигроскопичность лекарственного вещества и лекарственного препарата

15 сепиаптерина

Для определения оптимальных условий влажности в производственной зоне оценивали гигроскопичность сепиаптерина и фармацевтической композиции, описанной в таблице 17, методом динамической сорбции паров (ДСП). Кривые сорбции/десорбции представлены на фигурах 1 и 2.

- 20 Указанный материал является умеренно гигроскопичным (увеличение массы на 2-15% мас./мас. при 80% ОВ), и после десорбции остается от 0 до 0,35% адсорбированной воды. Таким образом, процедуры защиты от влаги осуществляют во время хранения, обработки, переработки, упаковки и определения стабильности материала. Основываясь на данных ДСП и гигроскопичности, в зоне производства лекарственного препарата необходимо поддерживать значение относительной влажности, равное или
- 25 ниже 50%.

Пример 7. Оценка стабильности основных составов-прототипов

На основании вышеприведенных данных были выбраны три состава для дальнейшей оценки стабильности (таблица 19).

Таблица 19: Основные составы-прототипы

	Состав В	Состав С	Состав D
Изменение	Отсутствие антиоксидантов	Антиоксидант 1	Наибольшее содержание Avicel Отсутствие антиоксидантов
Сепиаптерин	25	25	25
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH112)	21	20,9	41
Изомальт	40	40	30

	Состав В	Состав С	Состав D
(Galeniq 720)			
Маннит (Pearlitol DC 300)	10	10	-
Кроскармеллоза натрия	1	1	1
Ксантановая камедь	1	1	1
Коллоидный диоксид кремния	0,4	0,4	0,4
Метабисульфит натрия	-	0,1	-
Сукралоза	1	1	1
Стеарат магния	0,6	0,6	0,6
Всего	100	100	100

Оценку стабильности трех составов сепиаптерина (состав А, состав В, состав С) проводили с использованием двух подходов: (1) исследования по протоколу оценки стабильности методом ускоренного старения (ASAP) для прогнозирования долгосрочной стабильности каждого состава и (2) оценки стабильности в условиях ICH.

Исследование по протоколу оценки стабильности методом ускоренного старения

Экспериментальный дизайн и анализ данных краткосрочного (64 дня) исследования ASAP использовали для прогнозирования долгосрочной стабильности составов сепиаптерина. Прогнозируемый срок годности составов изучали с использованием семиточечного протокола, разработанного для моделирования влияния относительной влажности и температуры в течение восьми недель. Образцы хранили в назначенных стрессовых условиях и анализировали в моменты времени, указанные в таблице 20. Образцы анализировали на количественное содержание основного вещества и продуктов разложения методом ВЭЖХ-УФ.

Таблица 20: Протокол исследования ASAP

Условия		1 ^й пул (дни)	2 ^й пул (дни)	3 ^й пул (дни)	4 ^й пул (дни)
T (°C)	% ОВ				
50	54	7	15	32	64
50	73	7	15	32	64
60	5	7	15	32	64
60	50	7	15	32	64
60	75	7	15	32	64
70	9	7	15	32	64
70	34	7	15	32	64

Скорости реакции соответствуют кинетике Аррениуса, модифицированной по влажности, для количественного содержания основного вещества и большинства примесей, образующихся в результате разложения лекарственного вещества. Кинетика Аррениуса представляет собой линейную

зависимость натурального логарифма скорости реакции k от % ОВ и обратной величины абсолютной температуры T . Это позволяет моделировать как относительную влажность, так и температуру для быстрого определения подходящих параметров ($\ln A$, E_a и B) для уравнения Аррениуса с поправкой на влажность (ур. 1)

5

Ур. 1

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{R} * \frac{1}{T} + B * \%RH$$

где:

10 k = скорость образования продукта разложения относительно контроля, выраженная в %/день

$\ln A$ = постоянная, определяемая подгонкой

E_a = энергия активации

R = универсальная газовая постоянная

E_a/R = константа, определяемая подгонкой (модель Аррениуса)

15 T = температура в ° Кельвина

B = константа, определяемая подгонкой

В качестве подхода использовали множественную линейную регрессию для оценки элементов $\ln A$, E_a и B на основании семи условий хранения для ускоренного старения. Уровни разложения в составах, упакованных в герметичные саше из алюминиевой фольги, прогнозировали с использованием таких входных параметров как скорость проницаемости водяных паров в упаковке ($MVTR$), активность воды в образце и профиль изотермы влаги, относящийся к составам лекарственного вещества. Эту информацию вместе со значениями $\ln A$, E_a и B использовали для прогнозирования уровней деградации лекарственного препарата в упаковке в условиях долгосрочного хранения и хранения в условиях ускоренного старения.

20

25

Параметры, приведенные в таблице 21, использовали для определения прогнозных значений ASAP для составов сепиаптерина, где RRT относится к относительному времени удерживания продукта разложения.

30 Таблица 21: Параметры, используемые в прогнозах ASAP

Программное обеспечение	ASAP Prime, версия 6.01
Целевые продукты разложения хq1''''''	RRT 0,52 RRT 0,61 RRT 0,66 RRT 0,74 RRT 0,88 RRT 0,95
Внешние условия	5°C (2°C-8°C) / 25°C/60% ОВ
Конфигурация упаковки	Упаковка в саше из фольги 0,013 г/м2/сутки (23°C/75%) - ожидаемое 0,05 г/м2/сутки (38°C/90%)

Программное обеспечение	ASAP Prime, версия 6.01
Масса на образец (мг)	1000 мг

Экспериментальные данные вводили в модель ASAP для прогнозирования образования продуктов разложения в течение ожидаемого срока годности состава. Прогнозы ASAP имеют нижний и верхний 95% границы доверительного интервала. Верхняя граница доверительного интервала представляет собой наихудший сценарий для периода использования продукта. Это означает, что вероятность соответствия предложенным критериям приемлемости значительно снижается, когда верхняя граница доверительного интервала достигает предела спецификации до назначенной даты истечения срока годности.

Проводили краткосрочный (т.е. 64 дня) протокол испытания стабильности в условиях ускоренного старения, подходящий для моделирования характеристик долгосрочной стабильности составов сепиаптерина в форме порошка для перорального применения, упакованного в саше из алюминиевой фольги. Прогнозы срока годности были основаны на условиях хранения 5 °С (таблица 22) и 25 °С/60% ОВ (таблица 23).

15 **Пример 8 – Исследование относительной биодоступности трех составов**

Состав

Таблица 22: Прогнозирование профиля продуктов разложения при хранении при 5 °С до 36 месяцев

			Состав В			Состав С			Состав D		
Условие	Продукты разложения	Время (месяц)	Нижняя 95% CI	Медианное значение	Верхняя 95% CI	Нижняя 95% CI	Медианное значение	Верхняя 95% CI	Нижняя 95% CI	Медианное значение	Верхняя 95% CI
5 °С (2-8 °С)	RRT 0,52	12	0,03	0,04	0,06	0,01	0,02	0,03	0,02	0,03	0,06
		24	0,03	0,04	0,08	0,02	0,03	0,05	0,03	0,05	0,11
		36	0,04	0,05	0,11	0,02	0,04	0,08	0,03	0,06	0,15
	RRT 0,61	12	0,00	0,01	0,04	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,03
		24	0,01	0,02	0,07	0,00	0,01	0,06	0,00	0,01	0,06
		36	0,01	0,03	0,11	0,00	0,01	0,08	0,00	0,01	0,09
	RRT 0,66	12	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,08	0,08	0,08
		24	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,08	0,08	0,08
		36	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,06	0,09	0,08	0,08
	RRT 0,74	12	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		24	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		36	0,00	0,01	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
	RRT 0,88 (CC-06)	12	0,05	0,06	0,16	0,07	0,10	0,25	0,07	0,08	0,17
		24	0,05	0,08	0,26	0,08	0,12	0,43	0,07	0,10	0,28
		36	0,06	0,09	0,37	0,08	0,14	0,61	0,08	0,11	0,37
	RRT 0,95	12	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
		24	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
		36	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06

Сокращения: CI, граница доверительного интервала; ОВ, относительная влажность; RRT, относительное время удерживания

Таблица 23: Прогнозирование профиля продуктов разложения при хранении при 25 °С/60% ОВ до 12 месяцев

			Состав В			Состав С			Состав D		
Условие	Продукты разложения	Время (месяц)	Нижняя 95% CI	Медианное значение	Верхняя 95% CI	Нижняя 95% CI	Медианное значение	Верхняя 95% CI	Нижняя 95% CI	Медианное значение	Верхняя 95% CI
25 °С/60 % ОВ	RRT 0,52	6	0,04	0,06	0,09	0,03	0,05	0,07	0,05	0,07	0,12
		12	0,06	0,09	0,15	0,05	0,08	0,12	0,07	0,12	0,22
	RRT 0,61	6	0,01	0,03	0,10	0,00	0,01	0,08	0,00	0,02	0,07

			Состав В			Состав С			Состав D		
Условие	Продукты разложения	Время (месяц)	Нижняя 95% CI	Медианное значение	Верхняя 95% CI	Нижняя 95% CI	Медианное значение	Верхняя 95% CI	Нижняя 95% CI	Медианное значение	Верхняя 95% CI
		12	0,02	0,05	0,19	0,00	0,03	0,16	0,01	0,04	0,14
	RRT 0,66	6	0,04	0,05	0,06	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09	0,10
		12	0,04	0,06	0,11	0,06	0,08	0,11	0,09	0,10	0,14
	RRT 0,74	6	0,01	0,03	0,07	0,00	0,01	0,02	0,01	0,01	0,03
		12	0,04	0,08	0,17	0,01	0,03	0,06	0,02	0,04	0,08
	RRT 0,88 (CC-06)	6	0,09	0,18	0,47	0,12	0,24	0,71	0,12	0,24	0,60
		12	0,15	0,34	0,92	0,18	0,45	1,41	0,19	0,45	1,28
	RRT 0,95	6	0,06	0,06	0,07	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
		12	0,06	0,06	0,08	0,06	0,06	0,07	0,06	0,06	0,07

Сокращения: CI, граница доверительного интервала; ОВ, относительная влажность; RRT, относительное время удерживания

Основные продукты разложения с RRT 0,52, RRT 0,61, RRT 0,66, RRT 0,74, RRT 0,88 (CC-06) и RRT 0,95 были смоделированы и использованы для экстраполяции оценок срока годности. Термин «RRT» относится к относительному времени удерживания.

- 5 В условиях хранения при 5 °C не наблюдалось заметных различий в содержании продуктов разложения между тремя составами, за исключением продукта разложения с RRT 0,88 (CC-06). Для всех трех основных составов прогнозировалось, что уровни неспецифицированных продуктов разложения будут находиться в пределах спецификации ICH (0,15%) после 36-месячного хранения при 5 °C (таблица 9). В отличие от состава В и состава D, для состава С прогнозировали более высокое содержание
- 10 продукта разложения с RRT 0,88 (CC-06) через 36 месяцев хранения при 5 °C.

- Аналогичная тенденция прогнозирования наблюдалась при 25 °C/60% ОВ. Модель прогнозировала более высокие уровни образования продукта разложения с RRT 0,88 (CC-06) хранения в течение 12 месяцев при 25 °C/60% ОВ для состава С) по сравнению с составом А и составом С. В настоящем
- 15 документе термин «ОВ» обозначает относительную влажность.

В целом, исходя из прогнозов ASAP, состав В и состав D показали несколько лучшие профили стабильности по сравнению с составом С.

- 20 *Оценка стабильности в условиях ICH*

- Кроме того, для всех трех основных составов проводили исследование стабильности в условиях ICH, включая 2-8 °C и 25 °C/60% ОВ, в течение до 6 месяцев. Никаких существенных изменений в каких-либо характеристиках качества лекарственного препарата не наблюдалось в течение 6 месяцев при 2-8 °C и 25 °C/60% ОВ. При 25 °C/60% ОВ наблюдалось небольшое повышение содержания продукта
- 25 разложения с RRT 0,88 (CC-06) для всех трех основных составов прототипов; однако было обнаружено, что его уровень значительно ниже предела спецификации. Таким образом, на основании результатов исследования стабильности был сделан вывод, что все три основных состава являются стабильными в течение периода до 6 месяцев при 2-8 °C и 25 °C/60% ОВ.

- 30 В заключение, на основе моделирования ASAP было спрогнозировано, что состав с метабисульфитом натрия не улучшает стабильность лекарственного препарата и, как ожидается, обеспечит более высокое содержание продукта разложения с RRT 0,88 (CC-06) при 2-8 °C и 25°C/60% ОВ.

Пример 8. Растворение *in vitro* основного прототипа лекарственной формы

- 35 Исследования растворения проводили в отношении составов, состава В и состава D, с использованием устройства для растворения II (лопастной мешалки) по Фарм. США при скорости вращения 75 об/мин и температуре 37 °C и 900 мл фосфатного буфера с pH 6,8. Кроме того, растворение *in vitro* эталонного состава сепиаптерина (состав А, описанный выше в примере 1) проводили (в дозе 175 мг в 500 мл) в фосфатном буфере с pH 6,8 с использованием устройства для растворения II (лопастной мешалки)
- 40 Фарм. США со скоростью вращения 50 об/мин, поддерживаемой при температуре 37 °C.

Профили растворения *in vitro* эталонного состава и составов согласно настоящему изобретению в фосфатном буфере с pH 6,8 представлены на фигуре 3.

5 Исходя из профиля растворения, представленного на фиг. 3, очевидно, что как составы согласно изобретению, так и эталонный состав демонстрировали аналогичные профили быстрого растворения с растворением более 85% лекарственного средства в течение 15 минут.

10 **Пример 9. Определение фармакокинетики различных пероральных лекарственных форм сепиаптерина после однократной пероральной дозы у самцов обезьян, ранее проходивших лечение**

Относительную биодоступность двух составов сепиаптерина согласно настоящему изобретению (составов В и D) по сравнению с эталонным составом сепиаптерина (эталон) оценивали у взрослых самцов яванских макак, ранее проходивших лечение, после однократной пероральной дозы 50 мг/кг. Четыре животных последовательно получали эталонный состав (состав А), приготовленный в виде суспензии в смеси Medisca Oral Mix, и составы В и D, приготовленные в виде суспензии в деионизированной воде, с периодом вымывания между введениями не менее 5 дней. Серийные образцы крови собирали в течение 24 часов после введения дозы. Все исходные концентрации сепиаптерина в плазме (до введения дозы) были ниже предела количественного определения (НПКО 11,1 нг/мл). После перорального введения фармацевтической композиции сепиаптерина сепиаптерин 15 быстро всасывался и превращался в ВН₄. Концентрация сепиаптерина в плазме была ниже предела количественного определения (НПКО 11,1 нг/мл) во все моменты времени отбора образцов. Концентрация ВН₄ в плазме перед введением дозы была либо ниже предела количественного определения (НПКО 11,1 нг/мл), либо чуть выше нее (если она была измеримой, то составляла от 12,8 до 26,5 нг/мл). Концентрации ВН₄ в плазме достигали максимума приблизительно через 2 часа после введения дозы (Т_{max}) для всех 3 составов. Для 3 составов наблюдали Т_{1/2} от 3,21 до 4,2 часа. Среднее значение группы нескорректированных (относительно исходного уровня) С_{max} и АUC_{0-last} ВН₄ для состава В, состава D и эталонного состава составляло 908, 893 и 715 нг/мл и 4540, 4270 и 4240 мкг·ч/мл, соответственно. Для С_{max} средние отношения составов В и D к эталону составляли 127% и 125%, соответственно. Для АUC_{0-last} средние отношения составов В и D к эталону составляли 106% и 100%, 20 соответственно. 25 30

35 **Пример 10. Определение фармакокинетики различных пероральных лекарственных форм сепиаптерина после однократной пероральной дозы у самцов собак, ранее проходивших лечение**

Относительную биодоступность 2 составов сепиаптерина согласно настоящему изобретению (составов В и D) по сравнению с эталонным составом оценивали у взрослых самцов собак породы бигль, ранее проходивших лечение, после однократной пероральной дозы 30 мг/кг. Четыре животных последовательно получали эталонный состав (состав А), приготовленный в виде суспензии в смеси Medisca Oral Mix, и составы В и D, приготовленные в виде суспензии в деионизированной воде, с периодом вымывания между введениями не менее 4 дней. Серийные образцы крови собирали в течение 24 часов после введения дозы. Все исходные концентрации сепиаптерина в плазме (до 40

введения дозы) были ниже предела количественного определения (ниже НПКО; НПКО 11,1 нг/мл). После перорального введения сепиаптерин быстро всасывался, и концентрации в плазме достигали максимума (T_{max}) приблизительно через 1 час после введения препарата для составов А и С и через 2 часа после введения эталонного состава. Наблюдали $T_{1/2}$ для 3 составов, и среднее значение составляло от 1,6 до 3,4 часа. К 24 часам после введения дозы концентрация сепиаптерина в плазме была ниже предела количественного определения (НПКО), за исключением одного животного с концентрацией, немного превышающей НПКО (15,9 нг/мл). Средние значения C_{max} и AUC_{0-last} сепиаптерина для состава В, состава D и эталонного состава составляли 967, 746 и 808 нг/мл и 2210, 2960 и 2470 ч×нг/мл, соответственно. Для C_{max} средние отношения составов В и D к эталону составляли 120% и 92,3%, соответственно. Для AUC_{0-last} средние отношения составов В и D к эталону составляли 89,5% и 120%, соответственно.

Концентрация VH_4 была измеримой до введения дозы и составляла от 14,3 до 20,1 нг/мл. После введения фармацевтической композиции сепиаптерина сепиаптерин в фармацевтической композиции сепиаптерина быстро превращался в VH_4 , и концентрации VH_4 в плазме достигали максимума через 2-4 часа после введения дозы (T_{max}) для всех 3 составов. $T_{1/2}$ был аналогичным для 3 составов со средним групповым значением в диапазоне от 6,08 до 7,01 часа. Среднее значение группы нескорректированных (относительно исходного уровня) C_{max} и AUC_{0-24h} VH_4 составляло 867, 861 и 1010 нг/мл и 5980, 7080 и 6920 мкг×ч/мл для состава В, состава D и эталонного состава, соответственно. Для C_{max} средние отношения составов В и С к эталону составляли 86% и 85%, соответственно. Для AUC_{0-24h} средние отношения составов В и С к эталону составляли 86% и 102%, соответственно.

Пример 11. Исследование изменения стабильности

Состав В упаковывали в термосваренные алюминиевые саше в конфигурациях дозировки 250 мг и 1000 мг и проводили оценку их стабильности в условиях ICH, включая 2-8 °C и 25 °C/60% ОВ. Данные о стабильности состава В при 2-8 °C и 25 °C/ 60% ОВ в течение до 18 месяцев для дозировки 250 мг и до 12 месяцев для дозировки 1000 мг приведены в таблицах с 24 по 27.

Таблица 24: Данные о стабильности состава В, 250 мг, при 2-8 °C

Испытуемый параметр	Проект спецификации	2-8 °C						
		Начальный	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
Внешний вид ADRW	Для информации	Желтые гранулы						
	Для информации (мг)	1016,03	1018,62	1014,87	1009,93	1011,88	1001,33	997,84
Содержание воды	Для информации (%)	3,42	3,24	3,07	3,20	3,02	3,21	3,06
Подлинность	Соответствует	Соответствует	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
Количественное содержание	90-110% от заявленного содержания [%]	100,4	100,7	99,4	100,3	99,1	98,3	97,9

Испытуемый параметр	Проект спецификации	2-8 °C						
		Начальный	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
основного вещества								
Однородность	Соответствует	AV = 4,0	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
лекарственных форм	требованиям Фарм. США <905> AV ≤15,0							
Чистота	Для информации (регистрация по RRT)	RRT 0,49 < 0,05 RRT 0,61: 0,10 6-LP: 0,10 RRT 0,92: 0,05 Всего: 0,25	RRT 0,51: <0,05 RRT 0,62: <0,05 6-LP: 0,09 RRT 0,94: <0,05 Всего: 0,09	RRT 0,49: < 0,05 RRT 0,60: < 0,05 6-LP: 0,12 Всего: 0,12	RRT 0,49: < 0,05 RRT 0,61: < 0,05 6-LP: 0,13 Всего: 0,18	RRT 0,51: < 0,05 RRT 0,62: < 0,05 6-LP: 0,14 Всего: 0,14	RRT 0,49: < 0,05 RRT 0,61: < 0,05 6-LP: 0,11 Всего: 0,11	RRT 0,49: < 0,05 RRT 0,61: < 0,05 6-LP: 0,17 Всего: 0,22
Растворение	Профиль для информации	10 мин: 97% 20 мин: 98% 30 мин: 98% 45 мин: 98% 60 мин: 99%	10 мин: 98% 20 мин: 98% 30 мин: 98% 45 мин: 99% 60 мин: 98%	10 мин: 101% 20 мин: 101% 30 мин: 100% 45 мин: 100% 60 мин: 100%	10 мин: 103% 20 мин: 103% 30 мин: 102% 45 мин: 102% 60 мин: 102%	10 мин: 92% 20 мин: 97% 30 мин: 97% 45 мин: 97% 60 мин: 97%	10 мин: 88% 20 мин: 89% 30 мин: 89% 45 мин: 89% 60 мин: 88%	10 мин: 91% 20 мин: 90% 30 мин: 88% 45 мин: 89% 60 мин: 99%
Полиморфизм	Для информации	Форма F	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ

Сокращения: НТ; не тестировали, RRT; относительное время удерживания

Таблица 25: Данные по стабильности состава В, 250 мг при 25 °C/60% ОВ

Испытуемый параметр	Проект спецификации	25°C/60% ОВ						
		Начальный	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
Внешний вид	Для информации	Желтые гранулы	Желтые гранулы	Желтые гранулы	Желтые гранулы	Желтые гранулы	Желтые гранулы	Желтые гранулы
ADPW	Для информации (мг)	1016,03	1009,58	1014,98	1012,77	1033,50	1011,03	1010,84
Содержание воды	Для информации (%)	3,42	3,35	3,13	3,10	3,13	3,43	3,23
Подлинность	Соответствует	Соответствует	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
Количественное содержание основного вещества	90-110% от заявленного содержания [%]	100,4	98,7	99,0	98,9	98,5	97,9	98,1
Однородность лекарственных форм	Соответствует требованиям Фарм. США <905> AV ≤15,0	AV = 4,0	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
Чистота	Для информации (регистрация по RRT)	RRT 0,49 < 0,05 RRT 0,61: 0,05	RRT 0,51: <0,05 RRT 0,62: 0,05	RRT 0,49: < 0,05 RRT 0,60: 0,06 6-LP: 0,19	RRT 0,49: 0,07 RRT 0,61: 0,11 6-LP: 0,32	RRT 0,51: 0,07 RRT 0,62: 0,07 6-LP: 0,36	RRT 0,50: 0,11 RRT 0,61: < 0,05	RRT 0,48: 0,09 RRT 0,61: 0,07 6-LP: 0,43

Испытуемый параметр	Проект спецификации	25°C/60% ОВ						
		Начальный	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
Растворение	Профиль для информации	0,10	0,05	Всего: 0,25	Всего: 0,50	Всего: 0,50	6-LP: 0,33; 6-LP: 0,33	Всего: 0,59
		6-LP: 0,10	6-LP: 0,15					
		RRT	RRT					
		0,92: 0,05	0,92: <0,05					Всего: 0,44
		Всего: 0,25	Всего: 0,20					
		10 мин: 97%	10 мин: 98%	10 мин: 98%	10 мин: 99%	10 мин: 94%	10 мин: 88%	10 мин: 92%
		20 мин: 98%	20 мин: 99%	20 мин: 98%	20 мин: 100%	20 мин: 96%	20 мин: 88%	20 мин: 90%
30 мин: 98%	30 мин: 99%	30 мин: 98%	30 мин: 100%	30 мин: 96%	30 мин: 88%	30 мин: 88%		
45 мин: 98%	45 мин: 100%	45 мин: 98%	45 мин: 100%	45 мин: 96%	45 мин: 88%	45 мин: 88%		
60 мин: 99%	60 мин: 100%	60 мин: 98%	60 мин: 100%	60 мин: 96%	60 мин: 88%	60 мин: 87%		
Полиморфизм	Для информации	Форма F	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	

Сокращения: НТ; не тестировали, RRT; относительное время удерживания

Таблица 26: Данные по стабильности для состава В, 1000 мг, при 2-8 °С

Испытуемый параметр	Спецификация	2-8 °С					
		Начальный	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Внешний вид	Порошок от желтого до оранжевого цвета	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
ADPW	Для информации (мг)	4086,4	4038,8	4060,0	4023,7	4057,6	4092,5
Содержание воды	≤7,0 (%)	3,5	3,7	3,4	3,5	3,6	3,5
Количественное содержание основного вещества	90-110% от заявленного содержания [%]	101,2	100,8	101,4	102,3	97,8	100,7
Примеси и продукты разложения	По отдельности	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	RRT 0,52: 0,05
	Неспецифицированные: ≤ 0,15%	0,08	0,12	0,07	0,07	0,11	0,05
	СС-06: ≤0,65%	0,08	0,12	0,07	0,07	0,11	0,26
	Всего ≤ 3,0%						0,31
Растворение РТС923 (сепиаптерин)	Не менее 80% (Q = 75%) через 30 мин (Регистрация %,	99 (91, 97, 99, 100, 101)	105 (86, 99, 105, 104, 102)	97 (88, 94, 97, 99, 99)	100 (88, 95, 100, 100, 100)	95 (89, 93, 95, 97, 98)	100 (96, 101, 100, 108, 109)

	растворенного через 10, 20, 30, 45, 60 мин)							
Микробиология	≤10 ³ КОЕ/г	<5						
TAMC	≤10 ² КОЕ/г	<5	HT	HT	HT	HT	HT	HT
TYMC	Отсутствие	отсутствие						
E. coli	/г							

Сокращения: HT; не тестировали, RRT; относительное время удерживания

Таблица 27: Данные по стабильности для состава В, 1000 мг, при 25°/60% ОВ

Испытуемый параметр	Спецификация	25°С/60% ОВ						
		Начальный	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Внешний вид	Порошок от желтого до оранжевого цвета	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
ADPW	Для информации (мг)	4086,4	4060,0	4093,0	4055,0	4082,0	4067,2	4062,3
Содержание воды	≤7,0 (%)	3,5	4,0	3,4	3,5	3,2	3,6	3,4
Количество содержимого основного вещества	90-110% от заявленного содержания [%]	101,2	100,8	102,3	99,6	101,8	98,2	98,8
Примеси и продукты разложения	По отдельности Неспецифицированные: ≤ 0,15% СС-06: ≤0,65% Всего ≤ 3,0%	<0,05 0,08 0,08	RRT 0,48: 0,06 0,21 0,27	RRT 0,48: 0,06 RRT 0,60: 0,08 0,26 0,40	RRT 0,49: 0,05 0,19 0,24	RRT 0,50: 0,06 RRT 0,61: 0,06 0,30 0,42	RRT 0,49: 0,09 RRT 0,61: 0,05 0,36 0,50	RRT 0,52: 0,11 0,47 0,58
Растворение РТС923 (сепиаптерин)	Не менее 80% (Q = 75%) через 30 мин (Регистрация %, растворенного через 10, 20, 30, 45, 60 мин)	99 (91, 97, 99, 100, 101)	98 (94, 98, 98, 100, 101)	97 (85, 91, 97, 99, 101)	98 (86, 97, 98, 100, 100)	97 (86, 93, 97, 99, 99)	97 (95, 96, 97, 98, 97)	102 (96, 100, 102, 101, 102)
Микробиология	≤10 ³ КОЕ/г	<5						
TAMC	≤10 ² КОЕ/г	<5	HT	HT	HT	HT	HT	HT
TYMC	Отсутствие	отсутствие						
E. coli	/г							

Сокращения: HT; не тестировали, RRT; относительное время удерживания

Пример 12 – Оценка относительной пероральной биодоступности двух составов

Рандомизированное открытое перекрестное исследование фазы 1 проводили с участием 18 субъектов-людей для оценки относительной пероральной биодоступности рецептуры А (препарат сравнения из исследования фазы I, описанного в примере 1) и рецептуры В (см. пример 7 выше) следующим образом. Первичная цель заключалась в оценке относительной биодоступности ВН₄ и сепиаптерина после введения двух уровней доз (20 и 60 мг/кг/сутки) каждого из двух составов в условиях после приема пищи с низким содержанием жиров у здоровых взрослых людей. Вторичными целями были оценка безопасности и переносимости двух составов при двух различных уровнях доз и оценка вкусовых качеств состава В.

5
10
15
Субъекты, участвующие в исследовании, были рандомизированы в одну из двух последовательностей лечения (последовательность 1 или последовательность 2), включая 20 и 60 мг/кг каждого из составов А и В, в состоянии после приема пищи с низким содержанием жиров в течение клинического периода (с дня 1 по день 11). Субъекты принимали одну пероральную дозу назначенного исследуемого препарата в дни 1, 4, 7 и 10, соблюдая диету с низким содержанием жиров. Между введениями выдерживали период вымывания в течение трех дней. Для каждого введения исследуемого препарата брали образцы крови до введения дозы и не позже 24 часов после введения дозы для оценки фармакокинетики (ФК) аналитов ВН₄ и сепиаптерина. Схема исследования показана на фиг. 4.

Оценку вкусовых качеств проводили после введения каждого из исследуемых препаратов. Безопасность оценивали с помощью объективного исследования с учетом симптомов, оценки основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях, рутинных клинических оценок и оценок нежелательных явлений.

Все субъекты в исследовании соответствовали следующим критериям включения: Они были мужчинами или женщинами в возрасте от 18 до 55 лет и имели индекс массы тела от 18,5 до 30,0 кг/м². Женщины детородного возраста должны были пройти отрицательный скрининг на беременность.

25
Рецептуру А суспендировали в смеси Medisca Oral Mix перед введением, а рецептуру В суспендировали в воде перед введением. Каждый субъект принимал однократную дозу следующих составов:

- суспензия состава А, доза сепиаптерина 20 мг/кг
- суспензия состава А, доза сепиаптерина 60 мг/кг
- 30 • суспензия состава В, доза сепиаптерина 20 мг/кг
- суспензия состава В, доза сепиаптерина 60 мг/кг

Все дозы вводили в условиях питания с низким содержанием жиров, после ночного воздержания от приема пищи в течение 10 часов и в течение 30 минут после стандартного завтрака с низким содержанием жиров (определенного FDA) и до 240 мл воды. При необходимости субъектам разрешали легкий прием пищи через 4 часа после введения дозы.

Оцениваемые критерии:

Для ВН₄ и сепиаптерина в плазме рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) от нулевого времени до последней ненулевой концентрации (AUC_{0-t}), AUC от нулевого времени до бесконечности (AUC_{0-inf}), процент экстраполированной AUC_{0-inf} (AUC%extrap), C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, константа скорости выведения (K_{el}), кажущийся общий плазменный клиренс (CL/F) и кажущийся объем распределения (V_z/F).

Параметры ФК для ВН₄ были получены как по скорректированным относительно исходного уровня, так и по нескорректированным данным.

Модель дисперсионного анализа смешанного эффекта должна быть выполнена на значениях AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} и C_{max} ВН₄ и сепиаптерина, преобразованных в натуральный логарифм, с использованием состава и последовательности в качестве фиксированных эффектов и субъекта в качестве случайного эффекта. T_{max} не преобразуют в логарифм.

Результаты:

Предварительные результаты измерения уровней ВН₄ в исследовании, описанном выше, без поправки на исходный уровень представлены на фиг. 5А и 5В и обобщены в таблице 28 ниже. В частности, геометрические среднеквадратические данные, полученные в результате измерений ВН₄ при введении доз сепиаптерина 20 мг/кг из рецептуры А (незакрашенные квадраты) и В (закрашенные треугольники), проиллюстрированы на фиг. 5А. Геометрические среднеквадратические измерения ВН₄ после введения доз сепиаптерина 60 мг/кг из рецептуры А (незакрашенные кружки) и В (закрашенные квадраты) проиллюстрированы на фигуре 5В.

Таблица 28. Обобщение данных ВН₄ без поправки на исходный уровень

Доза (мг/кг)	Параметр	Состав А (эталон)	Состав В (тестируемый)	Соотношение, % (доверительный интервал 90%)
20	AUC _{inf}	2151	1936	89,977 (83,779 – 96,633)
20	AUC _{last}	2123	1910	89,984 (83,799 – 96,625)
20	C _{max}	341	304	89,174 (79,88 – 99,549)
60	AUC _{inf}	3530	3067	86,883 (79,683 – 94,733)
60	AUC _{last}	3471	3013	86,806 (79,603 – 94,662)
60	C _{max}	580	502	86,655 (77,529 – 96,855)

Предварительные результаты измерения уровней ВН₄ в исследовании, описанном выше, с поправкой на исходный уровень проиллюстрированы на фиг. 6А и 6В и обобщены в таблице 29 ниже. В частности, геометрические среднеквадратические данные, полученные в результате измерений ВН₄ при введении доз сепиаптерина 20 мг/кг из рецептуры А (незакрашенные квадраты) и В (закрашенные треугольники), проиллюстрированы на фиг. 5А. Геометрические среднеквадратические измерения ВН₄ после введения доз сепиаптерина 60 мг/кг из рецептуры А (незакрашенные кружки) и В (закрашенные квадраты) проиллюстрированы на фигуре 5В.

Таблица 29. Обобщение данных ВН₄ с поправкой на исходный уровень:

Доза (мг/кг)	Параметр	Состав А (эталон)	Состав В (тестируемый)	Соотношение, % (доверительный интервал 90%)
20	AUCinf	2095	1875	89,504 (83,243 – 96,236)
20	AUClast	2075	1859	89,588 (83,336 – 96,309)
20	Cmax	340	302	89,071 (79,779 – 99,445)
60	AUCinf	3456	2992	86,569 (79,359 – 94,435)
60	AUClast	3411	2952	86,527 (79,3 – 94,413)
60	Cmax	577	500	86,599 (77,453 – 96,825)

5 Как в таблицах 28 и 29, так и на фигурах 5 и 6 можно видеть, что средние соотношения для каждого измеренного фактора были ниже в рецептуре В, чем в рецептуре А. Однако также можно видеть, что все средние результаты составляли по меньшей мере 85% от того, что было получено для рецептуры А, что указывает на то, что указанные две рецептуры имеют очень схожие ФК свойства.

Другие варианты реализации представлены в формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая сепиаптерин, водорастворимый разбавитель, нерастворимый в воде разбавитель, разрыхлитель, суспендирующий агент, глидант, подсластитель и смазывающее вещество.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что сепиаптерин является кристаллическим.
3. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что кристаллический сепиаптерин представляет собой кристаллическую форму F.
4. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что кристаллический сепиаптерин представляет собой кристаллическую форму D.
5. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что кристаллический сепиаптерин представляет собой кристаллическую форму A, B, C, E или G.
6. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция представляет собой порошок.
7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, имеющая влажность менее 60%.
8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, упакованная в саше.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2-8, содержащая примерно 20-50% сепиаптерина по массе.
10. Фармацевтическая композиция по п. 9, содержащая примерно 25% сепиаптерина по массе.
11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, содержащая несколько разбавителей, выбранных из лактозы, глюкозы, маннита, ксилита, мальтита, сорбита, изомальта, кристаллической целлюлозы, сахарозы, фруктозы, мальтозы, трегалозы и микрокристаллической целлюлозы.
12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что по меньшей мере один разбавитель растворим в воде, и по меньшей мере один разбавитель не растворим в воде.
13. Фармацевтическая композиция по п. 12, содержащая от примерно 5 до 65% растворимого в воде разбавителя по массе и от примерно 15 до 40% нерастворимого в воде разбавителя по массе.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, отличающаяся тем, что водорастворимые разбавители представляют собой изомальт и маннит.
15. Фармацевтическая композиция по п. 14, содержащая примерно 40% изомальта по массе и примерно 10% маннита по массе.
16. Фармацевтическая композиция по п. 12, отличающаяся тем, что один нерастворимый в воде разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.
17. Фармацевтическая композиция по п. 15, содержащая примерно 21% микрокристаллической целлюлозы по массе.
18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-17, отличающаяся тем, что разрыхлитель выбран из крахмалгликолята натрия, кросповидона, поперечно-сшитой альгиновой кислоты, поперечно-сшитого крахмала, поперечно-сшитого альгината натрия, кармеллозы, кармеллозы кальция, кроскармеллозы натрия, сложного эфира глицерина и жирных кислот, карбоксиметилкрахмала натрия с низкой степенью замещения и частично прежелатинизированного крахмала.
19. Фармацевтическая композиция по п. 18, содержащая от примерно 0,5 до 1,5% разрыхлителя по массе.
20. Фармацевтическая композиция по п. 18, отличающаяся тем, что разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия, и композиция содержит примерно 1,0% кроскармеллозы натрия по массе.
21. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-20, отличающаяся тем, что глидант выбран коллоидного диоксида кремния, гидратированного сульфоалюмината натрия и талька.
22. Фармацевтическая композиция по п. 21, содержащая примерно от 0,2 до 0,6% глиданта по массе.
23. Фармацевтическая композиция по п. 22, отличающаяся тем, что глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния, и композиция содержит примерно 0,4% коллоидного диоксида кремния по массе.
24. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-23, отличающаяся тем, что подсластитель выбран из сукралозы, сахарина натрия, аспартама и нейтрама.

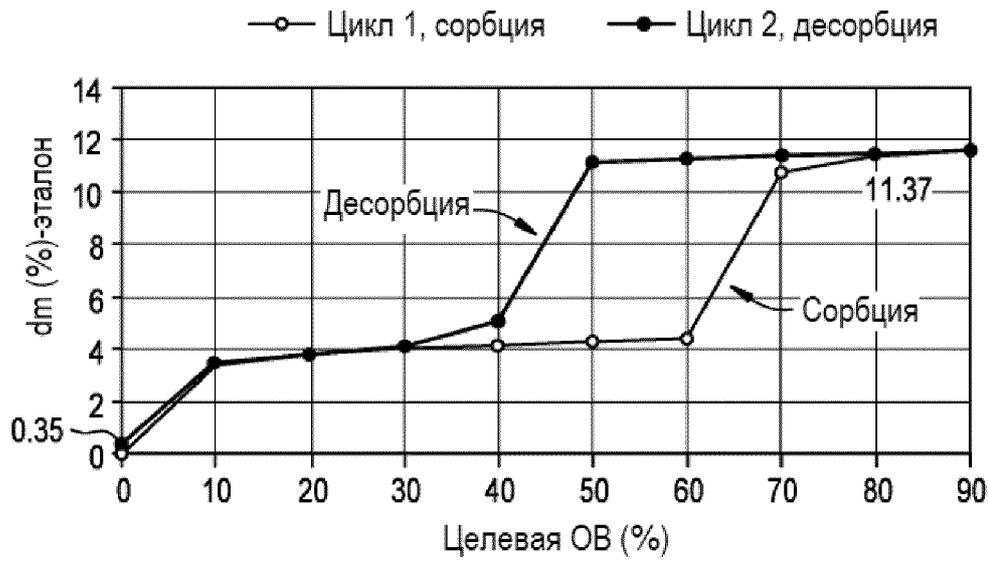
25. Фармацевтическая композиция по п. 24, отличающаяся тем, что подсластитель представляет собой сукралозу, и фармацевтическая композиция содержит от примерно 0,5% до примерно 2,0% подсластителя по массе.
26. Фармацевтическая композиция по п. 25, отличающаяся тем, что подсластитель представляет собой сукралозу, и фармацевтическая композиция содержит примерно 1% сукралозы по массе.
27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-26, отличающаяся тем, что смазывающее вещество выбрано из глицерилбегената, глицерилбегаптата; стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, стеарата магния, стеарата кальция, стеарата натрия, гидрированных растительных масел; коллоидного диоксида кремния; талька; восков; борной кислоты; бензоата натрия; ацетата натрия; фумарата натрия; хлорида натрия; DL-лейцина; полиэтиленгликоля; олеата натрия; лаурилсульфата натрия; и лаурилсульфата магния.
28. Фармацевтическая композиция по п. 27, содержащая от примерно 0,4 до 0,8% смазывающего вещества по массе.
29. Фармацевтическая композиция по п. 28, отличающаяся тем, что смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, и фармацевтическая композиция содержит примерно 0,6% стеарата магния по массе.
30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-29, отличающаяся тем, что суспендирующий агент выбран из ксантановой камеди и гидроксипропилцеллюлозы.
31. Фармацевтическая композиция по п. 30, содержащая от примерно 0,5 до 2,0% суспендирующего агента по массе.
32. Фармацевтическая композиция по п. 31, отличающаяся тем, что суспендирующий агент представляет собой ксантановую камедь, и фармацевтическая композиция содержит примерно 1% ксантановой камеди по массе.
33. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая примерно 25% сепиаптерина, примерно 21% микрокристаллической целлюлозы, примерно 40% изомальта, примерно 10% маннита, примерно 1% краскармеллозы натрия, примерно 1% ксантановой камеди, примерно 0,4% коллоидного диоксида кремния, примерно 1,0% сукралозы и примерно 0,6% стеарата магния по массе.
34. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая антиоксидант.
35. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп. 1-34, включающий (1) просеивание сепиаптерина и по меньшей мере одного водорастворимого разбавителя, нерастворимого в воде разбавителя, разрыхлителя, суспендирующего агента, глйданта и

подсластителя и смешивание с получением предварительно смешанной смеси, (2) просеивание смазывающего вещества, (3) смешивание смазывающего вещества с указанной предварительно смешанной смесью с получением смазанной предварительно смешанной смеси, (4) получение лент из смазанной предварительно смешанной смеси с помощью роликового компактора, (5) измельчение лент с получением измельченного состава, (6) смешивание измельченного состава с помощью блендера с получением фармацевтической композиции по п. 1.

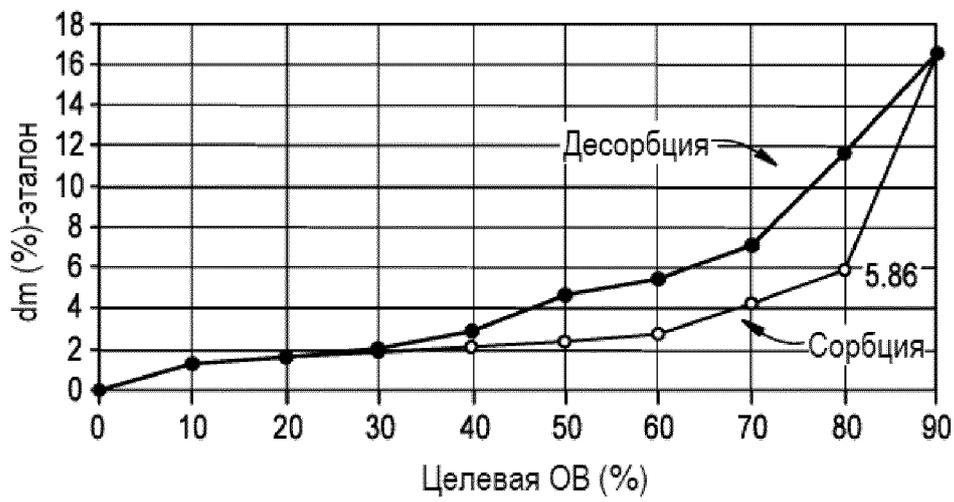
36. Способ по п. 35, дополнительно включающий наполнение саше фармацевтической композицией с помощью устройства для наполнения саше.

37. Способ получения жидкого состава, включающий диспергирование фармацевтической композиции по пп. 1-34 в жидкости, при этом необязательно жидкость представляет собой воду или фруктовый сок.

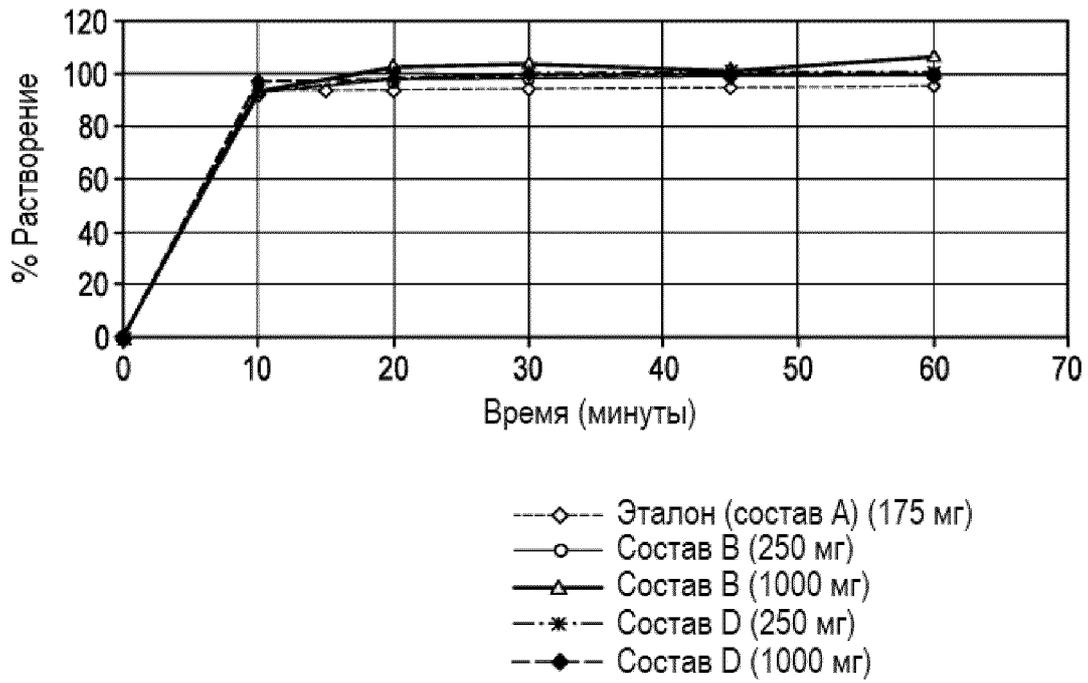
38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что жидкий состав представляет собой суспензию.



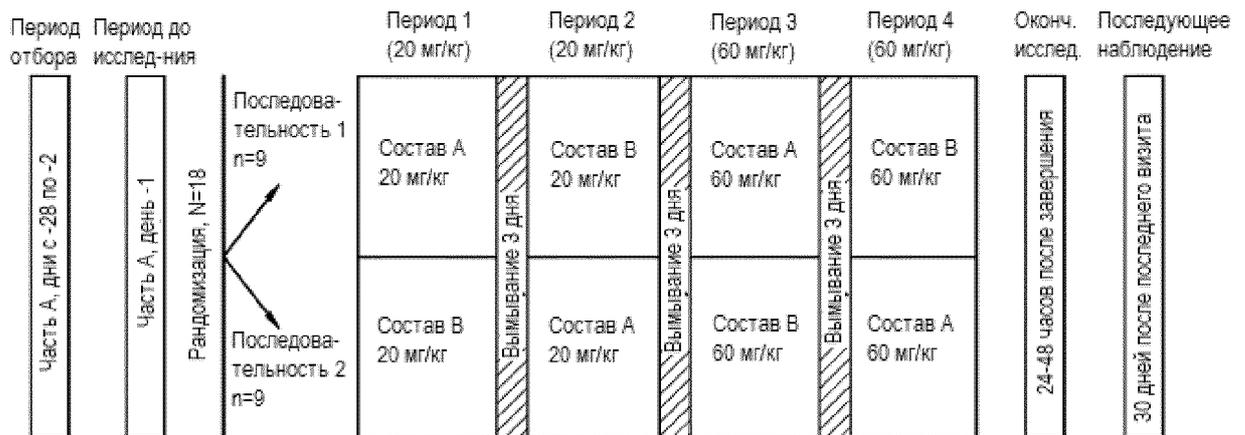
Фиг. 1



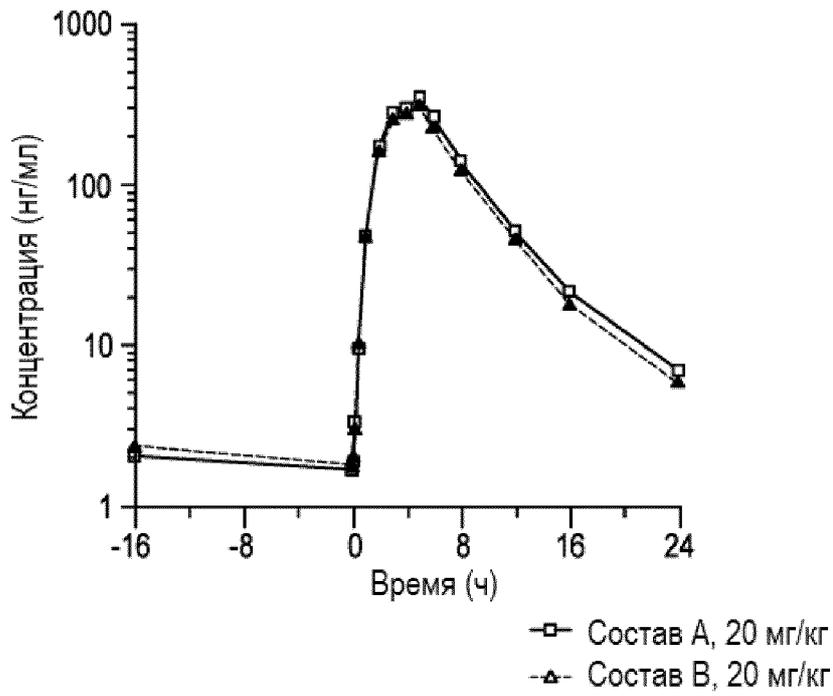
Фиг. 2



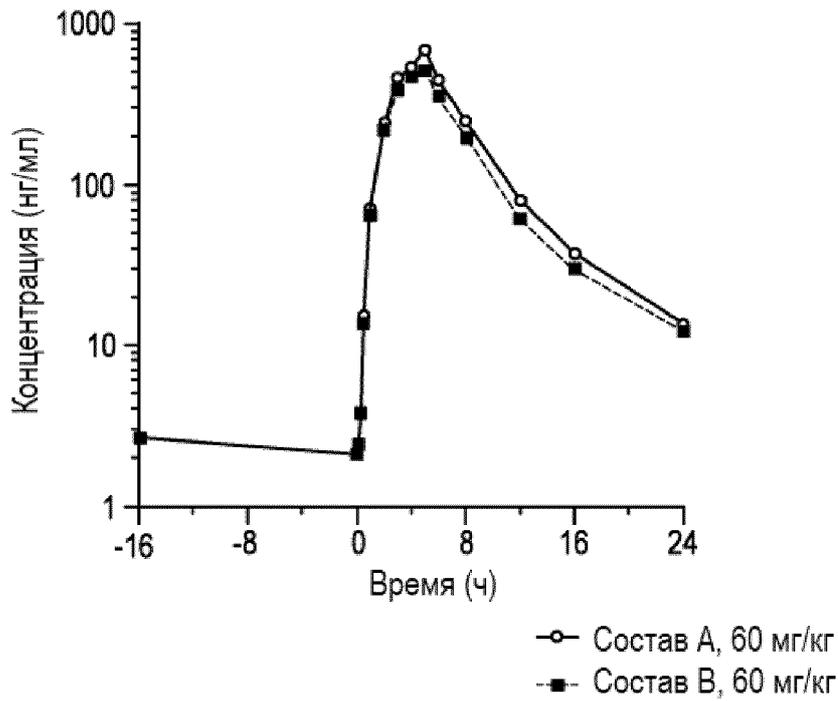
Фиг. 3



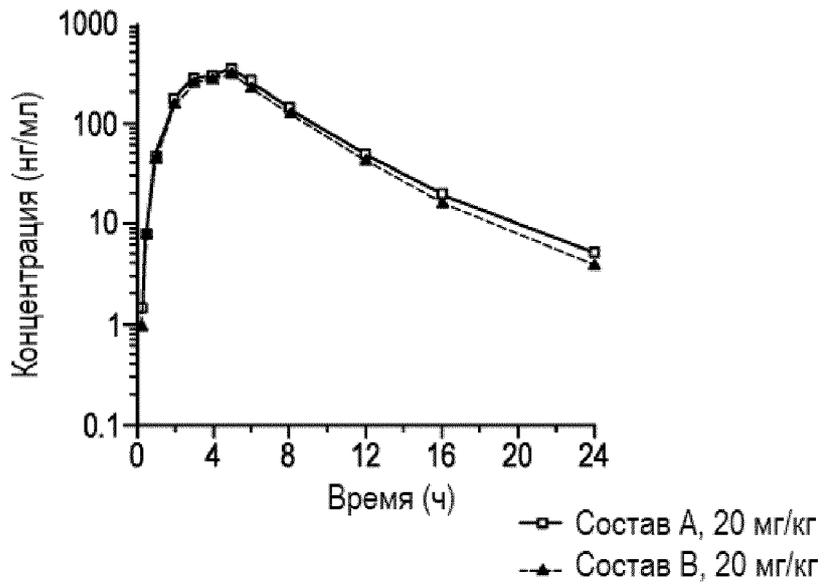
Фиг. 4



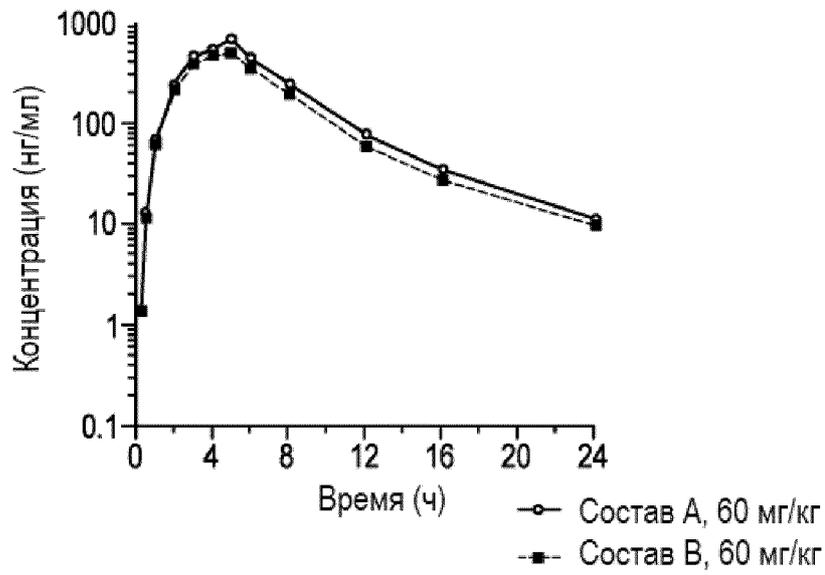
Фиг. 5А



Фиг. 5В



Фиг. 6А



Фиг. 6В