

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-532535
(P2020-532535A)

(43) 公表日 令和2年11月12日(2020.11.12)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/519 (2006.01)	A 61 K 31/519	4 C 076
A61P 25/00 (2006.01)	A 61 P 25/00	4 C 086
A61P 3/00 (2006.01)	A 61 P 3/00	
A61K 9/10 (2006.01)	A 61 K 9/10	
A61K 9/20 (2006.01)	A 61 K 9/20	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-512443 (P2020-512443)	(71) 出願人	519189843 ピーティーシー セラピューティクス エ ムピー, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 07080 ニュージャ ージー, サウス ブレインフィールド コーポレート コート 100
(86) (22) 出願日	平成30年9月4日 (2018.9.4)	(74) 代理人	110001139
(85) 翻訳文提出日	令和2年4月20日 (2020.4.20)	(74) 代理人	S K 特許業務法人
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/049359	(74) 代理人	100130328
(87) 国際公開番号	W02019/046849	(74) 代理人	弁理士 奥野 彰彦
(87) 国際公開日	平成31年3月7日 (2019.3.7)	(74) 代理人	100130672
(31) 優先権主張番号	62/553,603	(74) 代理人	弁理士 伊藤 寛之
(32) 優先日	平成29年9月1日 (2017.9.1)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	62/678,069		
(32) 優先日	平成30年5月30日 (2018.5.30)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】セピアブテリンを含む医薬組成物及びその使用

(57) 【要約】

本発明は、セピアブテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を含む医薬組成物、並びにそのような組成物によるテトラヒドロビオブテリン関連障害（例えば、テトラヒドロビオブテリン欠損症又はフェニルケトン尿症）の治療方法によって特徴付けられる。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を含む医薬組成物であって、室温で少なくとも6か月間安定である、医薬組成物。

【請求項 2】

前記医薬組成物が固体組成物である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

抗酸化剤をさらに含む、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記医薬組成物中のセピアプテリン、又はその医薬的に許容される塩及び/又は共結晶と、抗酸化剤との比が4:1 (wt/wt) より大きい、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記抗酸化剤がアスコルビン酸、レチノール、アスコルビルパルミテート、N-アセチルシステイン、グルタチオン、ブチル化ヒドロキシトルエン、又はブチル化ヒドロキシアニソールを含む、請求項3又は4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

分散剤をさらに含む、請求項1~5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記分散剤が、カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩である、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩が、クロスカルメロース又はその薬学的に許容される塩である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記クロスカルメロースの薬学的に許容される塩が、クロスカルメロースナトリウムである、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記医薬組成物が、総重量に対して0.1~1.5%の分散剤を含む、請求項6~9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

少なくとも1つのアンチケーリング剤をさらに含む、請求項1~10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記少なくとも1つのアンチケーリング剤がコロイダル二酸化ケイ素又は微結晶セルロースである、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記医薬組成物が、総重量に対して60~80%のアンチケーリング剤を含む、請求項11又は12に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記医薬組成物が、コロイダル二酸化ケイ素及び微結晶セルロースの両方を含む、請求項11~13のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記医薬組成物が、総重量に対して60~65%の微結晶セルロース及び総重量に対して2~15%のコロイダル二酸化ケイ素を含む、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、結晶形である、請求項1~15のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記セピアプテリン結晶形は、CuK X線の照射によるX線回折により測定される、又はX線回折から計算される、約9.7°、約10.2°、又は約11.3°の回折角2 (°) に少なくとも

10

20

30

40

50

1つのピークを有する、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記セピアプテリン結晶形は、CuK X線の照射によるX線回折により測定される、又はX線回折から計算される、約9.7°、約10.2°、及び約11.3°の回折角2 (°)に少なくとも1つのピークを有する、請求項16又は17に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記医薬組成物が粒子として製剤化される、請求項1~18のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記粒子が140 μ m未満のサイズである、請求項19に記載の医薬組成物。

10

【請求項 21】

前記医薬組成物が、組成物中のセピアプテリン及びラクトイルプテリンの合計量の1.3重量%未満のラクトイルプテリンを含む、請求項1~20のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記医薬組成物が投与ビヒクルをさらに含む、請求項1~21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記投与ビヒクルが約50~1750センチポアズの粘度を有する、請求項22に記載の医薬組成物。

20

【請求項 24】

対象への投与時に、対象は、同量のテトラヒドロビオプテリンを含む医薬組成物の投与から生じる血漿レベルと比較して、投与後1時間のテトラヒドロビオプテリンの血漿レベルが高い、請求項1~23のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記テトラヒドロビオプテリンの血漿レベルが、前記同量のテトラヒドロビオプテリンを含む医薬組成物の投与から生じる血漿レベルよりも少なくとも2倍高い、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのメタンスルホン酸塩及び/又は共結晶である、請求項1~25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 27】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのメタンスルホン酸塩である、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのニコチン酸塩及び/又は共結晶である、請求項1~25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのニコチン酸塩である、請求項28に記載の医薬組成物。

40

【請求項 30】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのトルエンスルホン酸塩及び/又は共結晶である、請求項1~25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのトルエンスルホン酸塩である、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

50

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのベンゼンスルホン酸塩及び/又は共結晶である、請求項1～25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのベンゼンスルホン酸塩である、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのリン酸塩及び/又は共結晶である、請求項1～25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのリン酸塩である、請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのマロン酸塩及び/又は共結晶である、請求項1～25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのマロン酸塩である、請求項36に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンの酒石酸塩及び/又は共結晶である、請求項1～25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンの酒石酸塩である、請求項38に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのゲンチセート塩及び/又は共結晶である、請求項1～25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのゲンチセート塩である、請求項40に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのフマル酸塩及び/又は共結晶である、請求項1～25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのフマル酸塩である、請求項42に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記セピアプテリンのフマル酸塩及び/又は共結晶が、2:1フマル酸塩及び/又は共結晶である、請求項42又は43に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのグリコール酸塩及び/又は共結晶である、請求項1～25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアプテリンのグリコール酸塩である、請求項45に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

10

20

30

40

50

前記セピアブテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアブテリンの酢酸塩及び/又は共結晶である、請求項1～25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記セピアブテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアブテリンの酢酸塩である、請求項47に記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】

前記セピアブテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアブテリンの硫酸塩及び/又は共結晶である、請求項1～25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 0】

前記セピアブテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアブテリンの硫酸塩である、請求項49に記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

前記セピアブテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアブテリンの塩酸塩及び/又は共結晶である、請求項1～25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 2】

セピアブテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、セピアブテリンの塩酸塩である、請求項51に記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】

対象への投与時に、対象は、同量且つ抗酸化剤に対する比率が10：1 (wt/wt) 未満のセピアブテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を含む医薬組成物の投与から生じる血漿レベルと比較して、投与後1時間のテトラヒドロビオブテリンの血漿レベルが高い、請求項1～23のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

それを必要とする対象におけるテトラヒドロビオブテリン関連障害の治療方法であって、対象に請求項1～53のいずれか1項に記載の医薬組成物の有効量を投与する工程を含む、方法。

【請求項 5 5】

前記テトラヒドロビオブテリン関連障害がフェニルケトン尿症又はテトラヒドロビオブテリン欠損症である、請求項54記載の方法。

【請求項 5 6】

それを必要とする対象におけるテトラヒドロビオブテリンレベルを増加させる方法であって、対象に請求項1～53のいずれか1項に記載の医薬組成物の有効量を投与する工程を含む、方法。

【請求項 5 7】

それを必要とする対象におけるフェニルアラニンレベルを低下させる方法であって、対象に請求項1～53のいずれか1項に記載の医薬組成物の有効量を投与する工程を含む、方法。

【請求項 5 8】

対象においてフェニルアラニンヒドロキシラーゼの活性を増加させる方法であって、請求項1～53のいずれか1項に記載の医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 5 9】

それを必要とする対象においてフェニルケトン尿症の治療方法であって、対象に請求項1～53のいずれか1項に記載の医薬組成物の有効量を投与する工程を含む、方法。

【請求項 6 0】

それを必要とする対象におけるセロトニンレベルを増加させる方法であって、方法は、対象に請求項1～53のいずれか1項に記載の医薬組成物の有効量を投与する工程を含む、方法。

【請求項 6 1】

対象におけるトリプトファン水酸化酵素の活性を増加させる方法であって、請求項1～5

10

20

30

40

50

3のいずれか1項に記載の医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 6 2】

それを必要とする対象におけるドーパミンレベルを増加させる方法であって、対象に請求項1～53のいずれか1項に記載の医薬組成物の有効量を投与する工程を含む、方法。

【請求項 6 3】

対象におけるチロシン水酸化酵素の活性を増大させる方法であって、請求項1～53のいずれか1項に記載の医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 6 4】

対象における一酸化窒素合成酵素の活性を増加させる方法であって、請求項1～53のいずれか1項に記載の医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む、方法。

10

【請求項 6 5】

対象におけるアルキルグリセロールモノオキシゲナーゼの活性を増加させる方法であって、請求項1～53のいずれか1項に記載の医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 6 6】

請求項1～53のいずれか1項に記載の医薬組成物の有効量が、投与前のテトラヒドロビオブテリンのレベルと比較して、対象の血漿中のテトラヒドロビオブテリンのレベルを少なくとも2倍増加させるのに十分な量を含む、請求項54～65のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 7】

請求項1～53のいずれか1項に記載の医薬組成物の有効量が、投与前のテトラヒドロビオブテリンのレベルと比較して、対象のCSF及び/又は脳中のテトラヒドロビオブテリンのレベルを少なくとも2倍増加させるのに十分な量を含む、請求項54～65のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 6 8】

前記対象がヒトである、請求項54～65のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 9】

投与前に、請求項1～53のいずれか1項に記載の医薬組成物を投与ビヒクルと組み合わせる工程をさらに含む、請求項54～65のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

30

【0 0 0 1】

原発性テトラヒドロビオブテリン欠損症 (PBD) は、テトラヒドロビオブテリン (BH4) の生合成を損なうGTPシクロヒドロラーゼI (GTP-CH) 、6-ピルボイルテトラヒドロブテリン合成酵素 (PTPS) 、又はセピアブテリン還元酵素 (SR) の欠損によって、又はBH4リサイクルの欠陥 (ブテリン-4a-カルビノールアミンデヒドラターゼ (PCD) 又はジヒドロブテリジン還元酵素 (DHPR) 欠損) によって生じる。PBDは、高フェニルアラニン血症 (HPA) の全症例の1～3%を占め、残りの症例のほとんどすべてがフェニルアラニンヒドロキシラーゼ欠損症によるものである。

【0 0 0 2】

BH4は、フェニルアラニン水酸化酵素、チロシン水酸化酵素、トリプトファン水酸化酵素、脂肪酸グリセリルエーテルオキシゲナーゼ、一酸化窒素 (NO) 合成酵素の必須補因子である。

40

【0 0 0 3】

PBDでは、フェニルアラニン (Phe) からチロシン (Tyr) への水酸化が障害されると、HPAが発生する。Tyrの合成が低下し、Tyr及びトリプトファン水酸化酵素の活性が低下すると、神経伝達物質の形成が低下し、その結果、神経運動障害が発生する。

【0 0 0 4】

表現型的にはBH4欠損症はHPAと神経伝達物質前駆体であるL-ドーパと5-ヒドロキシトリプトファンの欠損を示し、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ欠損症を検出するためにPheを測定するスクリーニングプログラムによって検出される（例外はPhe濃度が正常なSR欠

50

損症患者である)。

【0005】

現在のBH4欠損症の治療は、BH4の経口投与 (GTP-CH及びPTPS欠損症の場合) 及び/又は低Phe食 (主にDHPR欠損症の場合) と、神経伝達物質前駆体であるL-ドーパ及び5-ヒドロキシトリプトファン (5HTP) の投与により、血中Phe濃度を低下させることである。

【0006】

BH4欠損症患者の長期追跡調査の報告はほとんどない。治療法は医師や診療所によって異なり、臨床的なエビデンスに基づくものとは程遠く、薬理学的な薬剤が含まれているが、いずれもこの適応症での販売承認は得られていない。従って、BH4欠損症に対する新しい治療法の必要性が存在する。

10

【発明の概要】

【0007】

本発明は、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を含む医薬組成物、並びにそのような組成物を用いてテトラヒドロビオプテリン関連障害を治療するための方法によって特徴付けられる。

【0008】

従って、一態様では、本発明は、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を含む医薬組成物によって特徴付けられる。ここで、医薬組成物は、室温 (例えば、25 又は25 及び相対湿度60%) で少なくとも6ヶ月間安定である。例えば、組成物が室温で6ヶ月間保存される場合、組成物中のセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶のレベルは、5%未満 (例えば、4%未満、3%未満、2%未満、1%未満) で減少し、及び/又は組成物が室温で6ヶ月間保存される場合、組成物中のラクトイルプテリンのレベルは、5%未満 (例えば、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満) で増加する。

20

【0009】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、固体組成物 (例えば、粉末、カプセル、又は錠剤) である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、懸濁液中で使用するために製剤化される。

【0010】

いくつかの実施形態では、医薬組成物はさらに抗酸化剤を含む。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、室温 (例えば、25 、又は25 及び相対湿度60%) で少なくとも6ヶ月間、組成物中のセピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を安定化させるのに十分な量で存在する。

30

【0011】

一態様では、本発明は、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶と、抗酸化剤とを含む固形の医薬組成物によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、室温 (例えば、25 、又は25 及び相対湿度60%) で少なくとも6ヶ月間、組成物中のセピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を安定化させるのに十分な量で存在する。

40

【0012】

一態様では、本発明は、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶、並びに抗酸化剤 (例えば、アスコルビン酸) を含む医薬組成物によって特徴付けられる。ここで、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶と抗酸化剤との比が4:1 wt/wtより大きい (例えば、5:1より大きい、6:1より大きい、7:1より大きい、8:1より大きい、9:1より大きい、10:1より大きい、15:1より大きい、20:1より大きい)。

【0013】

一態様では、本発明は、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶、並びに抗酸化剤を含む医薬組成物によって特徴付けられる。ここで、医薬組成物は、重量比で抗酸化剤よりも多くのセピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/

50

又は共結晶を含む。例えば、いくつかの実施形態では、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶、及び抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸）は、少なくとも1:1（例えば、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、又は10:1）wt/wtの比率で存在する。

【0014】

いくつかの実施形態では、組成物は、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶と、抗酸化剤とを含む固体の医薬組成物である。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、室温（例えば、25、又は25及び相対湿度60%）で少なくとも6ヶ月間、組成物中のセピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を安定化させるのに十分な量で存在する。いくつかの実施形態では、抗酸化剤に対するセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶の比率は、4:1 wt/wtより大きい（例えば、5:1より大きい、6:1より大きい、7:1より大きい、8:1より大きい、9:1より大きい、10:1より大きい、15:1より大きい、20:1より大きい）。

10

【0015】

一態様では、本発明は、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶と、総重量に対して10%未満（例えば、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満）の抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸）とを含む医薬組成物によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、抗酸化剤を実質的に含まない。

20

【0016】

一態様では、本発明は、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶と、組成物中のセピアプテリン、又はその塩及び/又は共結晶と、ラクトイルプテリンとの合計量の50重量%未満（例えば、40%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、1%未満、0.9%未満、0.8%未満、0.7%未満、0.6%未満、0.5%未満、0.4%未満、0.3%未満、または0.2%未満）のラクトイルプテリンとを含む医薬組成物によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、10%未満のラクトイルプテリンを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1.3%未満のラクトイルプテリンを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸）をさらに含む。他の実施形態では、医薬組成物は、抗酸化剤を含まない。

30

【0017】

一態様では、本発明は、例えば懸濁液中で使用するための、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶、並びに抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸）を含む粒子状医薬組成物によって特徴付けられる。

【0018】

一態様では、本発明は、增量剤又はアンチケーリング剤、セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩、及び抗酸化剤を含む、投与ビヒクル中の懸濁液として製剤化された医薬組成物によって特徴付けられる。ここで、少なくとも50%（例えば、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%）のセピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、投与ビヒクル中に溶解される。

40

【0019】

一態様では、本発明は、增量剤又はアンチケーリング剤、セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶、並びに抗酸化剤を含む投与用ビヒクル中の懸濁液として製剤化された医薬組成物によって特徴付けられる。ここで、投与ビヒクル中のセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶の濃度は、1mg/ml～5mg/ml（例えば、少なくとも1mg/ml、少なくとも1.1mg/ml、少なくとも1.2mg/ml、少なくとも1.3mg/ml、少なくとも1.4mg/ml、少なくとも1.5mg/ml、少なくとも1.6mg/ml、少なくとも1.7mg/ml、少なくとも1.8mg/ml、少なくとも1.9mg/ml、少なくとも2.0mg/ml、又は少なくとも2.1mg/ml）である。

50

【0020】

一様では、本発明は、增量剤又はアンチケーリング剤、セピアブテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶、並びに抗酸化剤を含む投与用ビヒクル中の懸濁液として製剤化された医薬組成物によって特徴付けられる。ここで、少なくとも50%（例えば、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%）のセピアブテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、增量剤又はアンチケーリング剤に吸着している。

【0021】

上記いずれかの医薬組成物のいくつかの実施形態において、抗酸化剤は、4-クロロ-2, 6-ジ-tert-ブチルフェノール、トコフェロール、-トコフェロール、アルキル化ジフェニルアミン類、アスコルビン酸、アスコルビルミリスチート、アスコルビルパルミテート、アスコルビルステアレート、-カロチン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、クエン酸、システイン、D-トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート、デフェロキサミンメタンスルホネート、ドデシルガレート、エチルパラベン、葉酸、フマル酸、ガリック酸、グルタチオン、レシチン、リンゴ酸、メチルパラベン、モノチオグリセロール、N-アセチルシステイン、ノルジヒドログアヤレト酸、オクチルガレート、p-フェニレンジアミン、アスコルビン酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、ソルビン酸カリウム、プロピオン酸、プロピルガレート、レチノール、ソルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、ハイドロサルファイトナトリウム、イソアスコルビン酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、酒石酸、tert-ブチルヒドロキノン、酢酸トコフェリル、ビタミンA、ビタミンB6、ビタミンB12、もしくはビタミンE、又はそれらの組み合わせである。上記いずれかの医薬組成物のいくつかの実施形態において、抗酸化剤は、アスコルビン酸、トコフェロール、レチノール、アスコルビルパルミテート、N-アセチルシステイン、グルタチオン、ブチル化ヒドロキシトルエン、及び/又はブチル化ヒドロキシアニソールである。

10

20

20

【0022】

上記いずれかの組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、総重量に対して約20～95%（例えば、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、又は約20～30%、約25～45%、約40～60%、約50～75%、約65～75%、約70～90%、約85～95%）のセピアブテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を含む。

30

【0023】

上記いずれかの組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、分散剤（例えば、カルボキシメチルセルロース又はクロスカルメロースナトリウム等のその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶）をさらに含む。上記いずれかの組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、総重量に対して0.1～1.5%（例えば、0.1～0.3%、0.2～0.4%、0.3～0.5%、0.4～0.6%、0.5～0.7%、0.6～0.8%、0.7～0.9%、0.8～1%、0.9～1.1%、0.9～1.1%、1～1.2%、1.1～1.3%、1.2～1.4%、又は1.3～1.5%）の分散剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム）を含む。

40

【0024】

上記いずれかの組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも1つのアンチケーリング剤又は增量剤（例えば、增量剤及びアンチケーリング剤）を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのアンチケーリング剤又は增量剤は、コロイダル二酸化ケイ素又は微結晶セルロースである。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、総重量に対して60～80%、例えば、65～75%（例えば、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%、又は約80%）のアンチケーリング剤及び/又は增量剤を含む。前記いずれかの組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、コロイダル二酸化ケイ素及び微結晶セルロースの両方を含む。前記いずれかの組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、総重量に対して60～65%（例えば、約60%、

50

約61%、約62%、約63%、約64%、又は約65%) の微結晶セルロースと、総重量に対して2~15% (例えば、約5~7%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、又は約15%) のコロイダル二酸化ケイ素とを含む。

【 0 0 2 5 】

上記いずれかの組成物のいくつかの実施形態において、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶は、結晶形である。いくつかの実施形態では、セピアプテリン結晶形は、CuK X線の照射によるX線回折により測定される、又はX線回折から計算される、約9.7° ± 0.5、約10.2° ± 0.5、及び/又は約11.3° ± 0.5の回折角2 (°) に少なくとも1つのピークを有する。

10

【 0 0 2 6 】

いくつかの実施形態において、セピアプテリン結晶形は、少なくとも約9.7°、約10.2°、約11.3°、約14.0°、約14.6°、約19.9°、約22.2°、約25.3°、及び約32.4°の屈折角2 のピークによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、セピアプテリン結晶形は、表1に記載の屈折角2 の屈折によって特徴付けられる。

【 0 0 2 7 】

【 表 1 】

表1

2θ(°)	強度
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

20

30

【 0 0 2 8 】

他の実施形態では、セピアプテリン結晶形は、CuK X線の照射によるX線回折により測定される、又はX線回折から計算される、約8.4° ± 0.5、約16.9° ± 0.5、及び/又は約25.4° ± 0.5の回折角2 (°) に少なくとも1つのピークを有する。

40

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態では、セピアプテリン結晶形は、少なくとも約8.4°、約14.9°、約16.9°、約25.4°、及び約34.1°の屈折角2 の屈折によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、セピアプテリン結晶形は、表2に記載の屈折角2 の屈折によって特徴付けられる。

【 0 0 3 0 】

【表2】

表2

2θ(°)	強度
8.4	100.00
14.9	2.34
16.9	10.70
25.4	84.90
34.1	3.00

【0031】

10

さらなる実施形態では、セピアブテリン結晶形は、CuK X線の照射によるX線回折により測定される、又はX線回折から計算される、約5.7° ± 0.5、約7.8° ± 0.5、及び/又は約25.4° ± 0.5の回折角2 (°)に少なくとも1つのピークを有する。

【0032】

いくつかの実施形態では、セピアブテリン結晶形は、少なくとも約5.7°、約7.8°、約9.1°、約11.5°、約15.3°、約16.0°、約20.1°、約25.4°、及び約26.6°の屈折角2の屈折によって特徴付づけられる。いくつかの実施形態では、セピアブテリン結晶形は、表3に記載の屈折角2 の屈折によって特徴付けられる。

【0033】

20

【表3】

表3

2θ(°)	強度
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

30

【0034】

さらに他の実施形態では、セピアブテリン結晶形は、CuK X線の照射によるX線回折により測定される、又はX線回折から計算される、約8.9° ± 0.5、約10.3° ± 0.5、及び/又は約26.0° ± 0.5の回折角2 (°)に少なくとも1つのピークを有する。

【0035】

50

いくつかの実施形態では、セピアプテリン結晶形は、少なくとも約8.9°、約10.3°、約10.9°、約17.8°、約24.9°、約26.0°、約26.7°、約26.8°、及び約28.3°の屈折角2の屈折によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、セピアプテリン結晶形は、表4に記載の屈折角2の屈折によって特徴付けられる。

【0036】

【表4】

表4

2θ(°)	強度
8.9	100.00
10.3	49.92
10.9	19.96
11.6	2.15
13.6	2.99
14.2	3.45
14.8	2.35
15.4	2.59
16.4	1.55
17.2	2.33
17.8	6.24
19.6	2.62
20.1	2.28
20.5	3.09
20.8	2.27
21.3	3.60
22.3	4.79
23.7	4.31
24.9	5.19
26.0	41.94
26.7	8.58
26.8	9.17
27.4	3.98
28.3	4.75
28.7	6.60
29.8	3.03
31.8	2.72
33.0	2.03
35.5	1.57
37.1	1.09

10

20

30

40

【0037】

まだ他の実施形態では、セピアプテリン結晶形は、10.0° ± 0.5、10.6° ± 0.5、及び25.7° ± 0.5の回折角2に少なくとも1つのピークを有する。

【0038】

いくつかの実施形態では、セピアプテリン結晶形は、少なくとも10.0° ± 0.5、10.6° ± 0.5、11.2° ± 0.5、15.3° ± 0.5、15.9° ± 0.5、22.8° ± 0.5、24.4° ± 0.5、25.0° ± 0.5、25.7° ± 0.5、及び26.6° ± 0.5の屈折率2の角度の屈折率によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、セピアプテリン結晶形は、表5に記載の屈折角2の屈折によって特徴付けられる。

【0039】

50

【表5】

表5

2θ (°)	強度
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

10

20

30

40

【0040】

前記いずれかの組成物のいくつかの実施形態において、セピアブテリンは、セピアブテリンの薬学的に許容される塩及び/又は共結晶である。いくつかの実施形態では、セピアブテリンの塩及び/又は共結晶は、メタンスルホン酸塩及び/又は共結晶、ニコチン塩及び/又は共結晶、p-トルエンスルホン酸塩及び/又は共結晶、ベンゼンスルホン酸塩及び/又は共結晶、リン酸塩及び/又は共結晶（例えば、1:1のリン酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子のリン酸に対して1分子のセピアブテリン）、マロン酸塩及び/又は共結晶（例えば、1:1のマロン酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子のマロン酸に対して1分子のセピアブテリン）、酒石酸塩及び/又は共結晶（例えば、1:1の酒石酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子の酒石酸に対して1分子のセピアブテリン）、ゲンチセート塩及び/又は共結晶（例えば、2:1のゲンチセート塩及び/又は共結晶、即ち、1分子のゲンチセートに対して2分子のセピアブテリン）、フマル酸塩及び/又は共結晶（例えば、2:1のフマル酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子のフマル酸に対して2分子のセピアブテリン）、グリコール酸塩及び/又は共結晶（例えば、3:1のグリコール酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子のグリコール酸に対して3分子のセピアブテリン）、酢酸塩及び/又は共結晶、又は硫酸塩及び/又は共結晶（例えば、2:1の硫酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子の硫酸に対する2分子のセピアブテリン）である。いくつかの実施形態では、塩及び/又は共結晶は、酸との塩である。いくつかの実施形態では、塩及び/又は共結晶は、酸との共結晶である。いくつかの実施形態では、セピアブテリンの塩及び/又は共結晶は、改善された特性、例えば、改善された安定性、純度、暴露性、及び/又はバイオアベイラビリティを有する。

【0041】

いくつかの実施形態では、セピアブテリンの塩及び/又は共結晶は、メタンスルホン酸塩及び/又は共結晶である。

【0042】

いくつかの実施形態では、セピアブテリンの塩及び/又は共結晶は、ニコチン酸塩及び/又は共結晶である。

【0043】

いくつかの実施形態では、セピアブテリンの塩及び/又は共結晶は、p-トルエンスルホ

50

ン酸塩及び/又は共結晶である。

【0044】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、ベンゼンスルホン酸塩及び/又は共結晶である。

【0045】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、リン酸塩及び/又は共結晶であり、リン酸対イオンが $H_2PO_4^-$ である。いくつかの実施形態において、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、リン酸塩及び/又は共結晶であり、リン酸対イオンが HP_4^{2-} である。いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、リン酸塩及び/又は共結晶であり、リン酸対イオンは PO_4^{3-} である。いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、1:1リン酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子のリン酸に対して1分子のセピアプテリンである。いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、2:1リン酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子のリン酸に対して2分子のセピアプテリンである。

10

【0046】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、1:1マロン酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子のマロン酸に対して1分子のセピアプテリンである。いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、2:1マロン酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子のマロン酸に対して2分子のセピアプテリンである。

20

【0047】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、1:1の酒石酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子の酒石酸に対して1分子のセピアプテリンである。いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、2:1の酒石酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子の酒石酸に対して2分子のセピアプテリンである。

30

【0048】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、1:1のゲンチセート塩及び/又は共結晶、即ち、1分子のゲンチセートに対して1分子のセピアプテリンである。いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、2:1のゲンチセート塩及び/又は共結晶、即ち、1分子のゲンチセートに対して2分子のセピアプテリンである。

30

【0049】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、1:1フマル酸塩及び/又は共結晶であり、即ち、1分子のフマル酸に対して1分子のセピアプテリンである。いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、2:1フマル酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子のフマル酸に対して2分子のセピアプテリンである。

40

【0050】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、1:1グリコール酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子のグリコール酸に対して1分子のセピアプテリンである。いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、2:1グリコール酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子のグリコール酸に対して2分子のセピアプテリンである。いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、3:1グリコール酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子のグリコール酸に対して3分子のセピアプテリンである。

40

【0051】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、硫酸塩及び/又は共結晶であり、硫酸塩対イオンは HSO_4^- である。いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、硫酸塩及び/又は共結晶であり、硫酸塩対イオンは SO_4^{2-} である。いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、1:1の硫酸塩及び/又は共結晶、即ち、1分子の硫酸に対して1分子のセピアプテリンである。いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、2:1硫酸塩及び/又は共結晶、即ち、

50

1分子の硫酸に対して2分子のセピアブテリンである。

【0052】

いくつかの実施形態では、セピアブテリンの塩及び/又は共結晶は、酢酸塩及び/又は共結晶である。

【0053】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩及び/又は共結晶は、結晶である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩及び/又は共結晶は、40重量%未満（例えば、30%未満、20%未満、10%未満、5%未満、1%未満、又は30～40%、25～35%、20～30%、15～25%、10～20%、5～15%、又は1～10%の間）のアモルファス化合物を含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩及び/又は共結晶は、アモルファス化合物を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩及び/又は共結晶は、セピアブテリンの他の塩及び/又は共結晶、又は結晶形を実質的に含まない。

10

【0054】

いくつかの実施形態では、セピアブテリンの薬学的に許容される塩及び/又は共結晶は、塩酸塩及び/又は共結晶である。いくつかの実施形態では、塩酸塩及び/又は共結晶は、示差走査熱量測定（DSC）プロファイルにおいて、約218（例えば、216～220、又は217～219）での吸熱開始温度を有する。いくつかの実施形態では、塩酸塩及び/又は共結晶は、熱重量分析によって測定される、31から150までの重量損失が5%未満（例えば、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満）である。

20

【0055】

いくつかの実施形態では、塩酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、 7.8 ± 0.5 の回折角2（°）に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、塩酸塩及び/又は共結晶は、さらに、粉末X線回折により測定される、 7.8 ± 0.5 、 12.9 ± 0.5 、及び/又は 26.2 ± 0.5 の回折角2（°）に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、塩酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表6に記載の1つ以上（例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10つ以上、11つ以上、12つ以上、13つ以上、又は14つ以上）のピークを有する。いくつかの実施形態では、塩酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表6に記載のピークのすべてを有する。

30

【0056】

【表6】

表6. セピアブテリンの塩酸塩及び/又は共結晶のXRPDピークリスト

2θ (°)	強度
7.8	100.00
8.9	6.89
12.9	58.56
15.6	8.52
17.9	25.23
19.2	5.48
21.1	10.97
23.6	25.15
25.2	22.66
26.2	45.91
27.6	32.94
30.3	10.50
31.7	7.83
34.2	8.87
36.7	3.67

40

【0057】

いくつかの実施形態では、セピアブテリンの薬学的に許容される塩及び/又は共結晶は、メタンスルホン酸塩及び/又は共結晶である。いくつかの実施形態では、メタンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、示差走査熱量測定（DSC）プロファイルにおいて、約182（例えば、180～184、又は181～183）での吸熱開始温度を有する。いくつかの

50

実施形態では、メタンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、熱重量分析によって測定される、31から150までの重量損失が5%未満（例えば、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満）である。

【0058】

いくつかの実施形態では、メタンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、 23.5 ± 0.5 の回折角2（°）に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、メタンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、さらに、粉末X線回折により測定される、 7.9 ± 0.5 、 23.5 ± 0.5 、及び/又は 29.0 ± 0.5 の回折角2（°）に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、メタンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表7に記載の1つ以上（例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10つ以上、11つ以上、12つ以上、13つ以上、又は14つ以上）のピークを有する。いくつかの実施形態では、メタンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表7に記載のピークのすべてを有する。

10

【0059】

【表7】

表7. セピアブテリンのメタンスルホン酸塩及び/又は共結晶形1のXRPDピークリスト

2θ (°)	強度
7.9	21.77
11.7	8.20
13.7	8.52
15.7	4.79
16.6	5.34
18.0	5.66
19.8	2.10
20.3	5.36
20.9	2.43
22.3	4.25
22.7	2.15
23.5	100.00
24.7	3.69
25.6	2.70
26.8	1.79
27.2	1.68
28.3	2.75
29.0	57.60
29.8	5.18
30.5	1.37
32.2	4.66
33.0	1.64
36.5	1.29

20

30

【0060】

いくつかの実施形態では、メタンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、が 7.9 ± 0.5 の回折角2（°）に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、メタンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、さらに、粉末X線回折により測定される、 7.9 ± 0.5 、 23.4 ± 0.5 、及び/又は 28.9 ± 0.5 の回折角2（°）に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、メタンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表8に記載の1つ以上（例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10つ以上、11つ以上、12つ以上、13つ以上、又は14つ以上）のピークを有する。いくつかの実施形態では、メタンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表8に記載のピークのすべてを有する。

40

【0061】

【表8】

表8. セピアプテリンのメタンスルホン酸塩及び/又は共結晶形2のXRPDピークリスト

2θ (°)	強度
7.9	100.00
11.0	21.32
12.1	22.02
13.5	79.87
15.7	11.87
17.8	9.81
19.7	10.93
21.3	26.79
23.4	96.13
24.1	24.88
24.3	22.10
25.5	9.45
26.0	11.27
27.6	7.63
28.9	95.64
31.2	4.39
36.1	6.65

10

【0062】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンの薬学的に許容される塩及び/又は共結晶は、ニコチン酸塩及び/又は共結晶である。いくつかの実施形態では、ニコチン酸塩及び/又は共結晶は、示差走査熱量測定(DSC)プロファイルにおいて、約220 (例えば、218 ~ 222、例えば、219 ~ 221)での吸熱開始温度を有する。いくつかの実施形態では、ニコチン酸塩及び/又は共結晶は、熱重量測定分析によって測定される、31 から150までの重量損失が5%未満(例えば、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満)である。

20

【0063】

いくつかの実施形態では、ニコチン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、 24.5 ± 0.5 の回折角2 (°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、ニコチン酸塩及び/又は共結晶は、さらに、粉末X線回折により測定される、 9.9 ± 0.5 、 23.2 ± 0.5 、及び/又は 24.5 ± 0.5 の回折角2 (°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、ニコチン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表9に記載の1つ以上(例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10つ以上、11つ以上、12つ以上、13つ以上、又は14つ以上)のピークを有する。いくつかの実施形態では、ニコチン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表9に記載のピークのすべてを有する。

30

【0064】

【表9】

表9. セピアプテリンのニコチン塩及び/又は共結晶のXRPDピークリスト

2θ (°)	強度
9.5	10.29
9.9	53.95
11.5	9.31
12.0	11.76
14.7	14.20
15.9	17.61
17.5	7.53
19.0	5.37
20.8	5.88
21.3	6.12
21.7	7.20
23.2	34.05
24.5	100.00
25.2	12.90
28.0	8.51
31.1	5.39
32.3	4.52
33.4	8.02
35.1	5.05

10

【0065】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、トルエンスルホン酸塩及び/又は共結晶である。いくつかの実施形態では、トルエンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、示差走査熱量測定(DSC)プロファイルにおいて、約190 (例えば、188 ~ 192、例えば、189 ~ 191まで) 及び/又は263 (例えば、261 ~ 265、262 ~ 264)での吸熱開始温度を有する。いくつかの実施形態では、トルエンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、熱重量分析によって測定される、31 から150 までの重量損失が5%未満(例えば、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満)である。

20

【0066】

いくつかの実施形態では、トルエンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、 6.5 ± 0.5 の回折角2 (°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、トルエンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、さらに、粉末X線回折により測定される、 6.5 ± 0.5 、 15.1 ± 0.5 、及び/又は 23.4 ± 0.5 の回折角2 (°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、トルエンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表10に記載の1つ以上(例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10つ以上、11つ以上、12つ以上、13つ以上、又は14つ以上)のピークを有する。いくつかの実施形態では、トルエンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表10に記載のピークのすべてを有する。

30

【0067】

【表10】

表10. セピアプテリンのトルエンスルホン酸塩及び/又は共結晶のXRPDピークリスト

2θ (°)	強度
6.5	100.00
12.9	1.79
14.3	1.39
15.1	15.36
16.2	5.33
18.4	8.96
19.6	3.06
20.2	4.86
21.8	2.23
22.5	2.95
23.1	7.99
23.4	9.14
24.5	1.81
26.0	2.48
27.0	4.49
27.3	3.93
28.1	5.31
28.4	5.59
28.8	2.05
30.6	2.24
31.0	1.98
32.6	1.82

10

20

【0068】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、ベンゼンスルホン酸塩及び/又は共結晶である。いくつかの実施形態では、ベンゼンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、示差走査熱量測定(DSC)プロファイルにおいて、約193(例えば、191 ~ 195、例えば、192 ~ 194)及び/又は206(例えば、204 ~ 208、205 ~ 207)での吸熱開始温度を有する。いくつかの実施形態では、ベンゼンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、熱重量分析によって測定される、31から150までの重量損失が5%未満(例えば、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満)である。

【0069】

いくつかの実施形態では、ベンゼンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、 6.5 ± 0.5 の回折角2(°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、ベンゼンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、さらに、粉末X線回折により測定される、 6.5 ± 0.5 、 14.8 ± 0.5 、及び/又は 19.6 ± 0.5 の回折角2(°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、ベンゼンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表11に記載の1つ以上(例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10つ以上、11つ以上、12つ以上、13つ以上、又は14つ以上)のピークを有する。いくつかの実施形態では、ベンゼンスルホン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表11に記載のピークのすべてを有する。

【0070】

30

【表11】

表11. セピアプテリンのベンゼンスルホン酸塩及び/又は共結晶のXRPDピークリスト

2θ (°)	強度
4.9	5.90
6.5	100.00
14.8	16.73
17.8	4.23
19.6	7.98
21.5	2.49
23.7	3.46
24.5	3.84
26.1	3.29

40

50

【0071】

いくつかの実施形態では、セピアブテリンの塩及び/又は共結晶は、硫酸塩である。いくつかの実施形態では、硫酸塩及び/又は共結晶は、示差走査熱量測定(DSC)プロファイルにおいて、約196(例えば、194 ~ 198、例えば、195 ~ 197)での吸熱開始温度を有する。いくつかの実施形態では、硫酸塩及び/又は共結晶は、熱重量測定分析によって測定される、31から150までの重量損失が5%未満(例えば、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満)である。

【0072】

いくつかの実施形態では、硫酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、 5.1 ± 0.5 の回折角2(°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、硫酸塩及び/又は共結晶は、さらに、粉末X線回折により測定される、 5.1 ± 0.5 、 7.8 ± 0.5 、及び/又は 23.0 ± 0.5 の回折角2(°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、硫酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表12に記載の1つ以上(例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10つ以上、11つ以上、12つ以上、13つ以上、又は14つ以上)のピークを有する。いくつかの実施形態では、硫酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表12に記載のピークのすべてを有する。

10

【0073】

【表12】

20

表12. セピアブテリンの硫酸塩及び/又は共結晶のXRPDピークリスト

2θ(°)	強度
5.1	100.00
6.8	3.33
7.8	43.48
10.2	15.92
15.7	18.13
17.2	8.33
18.7	6.49
19.8	5.19
21.3	5.52
23.0	19.05
23.5	8.29
24.2	5.59
24.8	17.44
25.7	4.97
26.7	10.38
28.7	11.49
30.4	2.88
31.0	3.67

30

【0074】

いくつかの実施形態では、セピアブテリンの薬学的に許容される塩及び/又は共結晶は、リン酸塩及び/又は共結晶である。いくつかの実施形態では、リン酸塩及び/又は共結晶は、示差走査熱量測定(DSC)プロファイルにおいて、約144(例えば、142 ~ 146、例えば、143 ~ 145)及び/又は207(例えば、205 ~ 209、206 ~ 208)での吸熱開始温度を有する。いくつかの実施形態では、リン酸塩及び/又は共結晶は、熱重量分析によって測定される、31から150までの重量損失が12%未満(例えば、10%未満、5%未満、2%未満、又は1%未満)である。

40

【0075】

いくつかの実施形態では、リン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、 25.6 ± 0.5 の回折角2(°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、リン酸塩及び/又は共結晶は、さらに、粉末X線回折により測定される、 16.6 ± 0.5 、 22.2 ± 0.5 、及び/又は 25.6 ± 0.5 の回折角2(°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、リン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表13に記載の1つ以上(例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以

50

上、8つ以上、9つ以上、10つ以上、11つ以上、12つ以上、13つ以上、又は14つ以上)のピークを有する。いくつかの実施形態では、リン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表13に記載のピークのすべてを有する。

【0076】

【表13】

表 13. セピアプテリンのリン酸塩及び/又は共結晶の XRPD ピークリスト

2θ (°)	強度
5.5	4.41
8.1	1.21
8.9	2.21
10.3	1.79
10.8	5.80
15.3	1.84
16.6	8.35
17.7	1.95
20.3	1.40
21.2	1.61
22.2	9.77
23.1	1.74
25.6	100.00
30.8	6.31
31.1	4.85
33.5	0.73
36.0	1.70

10

20

【0077】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、マロン酸塩及び/又は共結晶である。いくつかの実施形態では、マロン酸塩及び/又は共結晶は、示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルにおいて、約175 (例えば、173 ~ 177 、例えば、174 ~ 176) での吸熱開始温度を有する。いくつかの実施形態では、マロン酸塩及び/又は共結晶は、熱重量分析によって測定される、31 から150 までの重量損失が5%未満 (例えば、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満) である。

【0078】

いくつかの実施形態では、マロン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、 6.9 ± 0.5 の回折角2 (°) に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、マロン酸塩及び/又は共結晶は、さらに、粉末X線回折により測定される、 6.9 ± 0.5 、 23.8 ± 0.5 、及び/又は 25.5 ± 0.5 の回折角2 (°) に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、マロン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表14に記載の1つ以上 (例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10つ以上、11つ以上、12つ以上、13つ以上、又は14つ以上) のピークを有する。いくつかの実施形態では、マロン酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表14に記載のピークのすべてを有する。

30

【0079】

【表14】

表 14. セピアプテリンのマロン酸塩及び/又は共結晶の XRPD ピークリスト

2θ (°)	強度
6.9	100.00
8.4	13.11
10.6	7.62
16.4	5.63
17.8	9.73
19.3	8.96
20.1	9.99
22.2	10.50
22.7	20.52
23.8	34.02
24.5	5.82
25.5	24.50
26.6	4.00
27.3	6.96
29.8	5.38
33.1	12.08

10

【0080】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、酒石酸塩及び/又は共結晶（例えば、L-酒石酸塩及び/又は共結晶）である。いくつかの実施形態では、酒石酸塩及び/又は共結晶は、示差走査熱量測定（DSC）プロファイルにおいて、約156（例えば、154～158、例えば、155～157）及び/又は175（例えば、173～177、例えば、174～176）での吸熱開始温度を有する。いくつかの実施形態では、酒石酸塩及び/又は共結晶は、熱重量分析によって測定される、31から150までの重量損失が5%未満（例えば、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満）である。

20

【0081】

いくつかの実施形態では、酒石酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、 7.4 ± 0.5 の回折角2（°）に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、酒石酸塩及び/又は共結晶は、さらに、粉末X線回折により測定される、 7.4 ± 0.5 、 21.8 ± 0.5 、及び/又は 23.9 ± 0.5 の回折角2（°）に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態において、前記酒石酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表15に記載の1つ以上（例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10つ以上、11つ以上、12つ以上、13つ以上、又は14つ以上）のピークを有する。いくつかの実施形態では、酒石酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表15に記載のピークのすべてを有する。

30

【0082】

【表15】

表 15. セピアプテリンの L-酒石酸塩及び/又は共結晶の XRPD ピークリスト

2θ (°)	強度
7.4	100.00
10.1	47.99
14.2	82.76
14.7	27.06
19.1	21.16
20.2	29.91
21.8	85.30
22.1	53.68
23.9	85.30
24.9	19.26
25.5	28.45
26.8	18.58
29.7	21.59
31.6	10.10
32.9	22.18

40

【0083】

50

いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、フマル酸塩及び/又は共結晶である。いくつかの実施形態では、フマル酸塩及び/又は共結晶は、示差走査熱量測定(DSC)プロファイルにおいて、約77(例えば、75~79)で、例えば、76~78)、133(例えば、131~135、例えば、132~134)、及び/又は190(例えば、188~192、例えば、189~191)での吸熱開始温度を有する。いくつかの実施形態では、フマル酸塩及び/又は共結晶は、熱重量分析によって測定される、31から150までの重量損失が5%未満(例えば、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満)である。

【0084】

いくつかの実施形態では、フマル酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、 24.0 ± 0.5 の回折角2(°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、フマル酸塩及び/又は共結晶は、さらに、粉末X線回折により測定される、 11.4 ± 0.5 、 11.9 ± 0.5 、及び/又は 24.0 ± 0.5 の回折角2(°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、フマル酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表16に記載の1つ以上(例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10つ以上、11つ以上、12つ以上、13つ以上、又は14つ以上)のピークを有する。いくつかの実施形態では、フマル酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される表16に記載のピークのすべてを有する。

【0085】

【表16】

表16. セピアプテリンのフマル酸塩及び/又は共結晶のXRPDピークリスト

2θ(°)	強度
6.1	6.43
7.7	5.40
11.4	53.62
11.9	33.37
14.2	8.03
16.5	6.70
18.3	13.86
19.0	6.68
20.7	10.02
21.3	7.02
22.8	24.68
24.0	100.00
28.3	33.26
32.7	6.35
36.0	3.28
38.5	6.02

【0086】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンの塩は、ゲンチセート塩及び/又は共結晶である。いくつかの実施形態では、ゲンチセート塩及び/又は共結晶は、示差走査熱量測定(DSC)プロファイルにおいて、約83(例えば、81~85、例えば、82~84)、134(例えば、132~136、例えば、133~135)、及び/又は149(例えば、147~151、例えば、148~150)での吸熱開始温度を有する。いくつかの実施形態では、ゲンチセート塩及び/又は共結晶は、熱重量分析によって測定される、31から150までの重量損失が7%未満(例えば、5%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満)である。

【0087】

いくつかの実施形態では、ゲンチセート塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、 7.1 ± 0.5 の回折角2(°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、ゲンチセート塩及び/又は共結晶は、さらに、粉末X線回折により測定される、 7.1 ± 0.5 、 8.7 ± 0.5 、及び/又は 26.7 ± 0.5 の回折角2(°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、ゲンチセート塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表17に記載の1つ以上(例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以

10

20

30

40

50

上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10つ以上、11つ以上、12つ以上、13つ以上、又は14つ以上)のピークを有する。いくつかの実施形態では、ゲンチセート塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表17に記載されたピークのすべてを有する。

【0088】

【表17】

表17. セピアブテリンのゲンチジン酸塩及び/又は共結晶のXRPDピークリスト

2θ (°)	強度
5.7	17.29
7.1	100.00
8.7	42.69
10.4	3.94
11.3	11.69
12.1	4.13
14.3	21.10
16.0	6.46
16.4	5.94
17.0	5.85
17.6	7.93
19.1	8.27
20.20	3.47
20.7	2.90
21.5	3.37
23.6	2.69
24.4	4.50
26.7	52.20
27.1	35.49
28.2	8.74
28.9	4.31
29.9	2.62
31.4	2.99
34.4	1.28
35.8	3.54
37.6	0.57

10

20

30

40

【0089】

いくつかの実施形態では、セピアブテリンの塩は、グリコール酸塩及び/又は共結晶である。いくつかの実施形態では、グリコール酸塩及び/又は共結晶は、示差走査熱量測定(DSC)プロファイルにおいて、約79(例えば、77~81、例えば、78~80)、90(例えば、88~92、例えば、89~91)、132(例えば、130~134、例えば、131~133)及び/又は152(例えば、130~134、例えば、131~133)での吸熱開始温度を有する。いくつかの実施形態では、グリコール酸塩及び/又は共結晶は、熱重量分析によって測定される、31から150までの重量損失が21%未満(例えば、15%未満、10%未満、5%未満、又は1%未満)である。

【0090】

いくつかの実施形態では、グリコール酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、 7.6 ± 0.5 の回折角2(°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、グリコール酸塩及び/又は共結晶は、さらに、粉末X線回折により測定される、 7.6 ± 0.5 、 10.7 ± 0.5 、及び/又は 24.0 ± 0.5 の回折角2(°)に少なくとも1つのピークを有する。いくつかの実施形態では、グリコール酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表18に記載の1つ以上(例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10つ以上、11つ以上、12つ以上、13つ以上、又は14つ以上)のピークを有する。いくつかの実施形態では、グリコール酸塩及び/又は共結晶は、粉末X線回折により測定される、表18に列挙されたピークのすべてを有する。

【0091】

【表18】

表18. セピアプテリンのグリコール酸塩及び/又は共結晶のXRPDピークリスト

2θ (°)	強度
4.8	6.23
7.6	100.00
10.3	68.06
10.7	70.69
15.3	36.51
18.2	24.25
18.7	27.26
19.9	2.66
21.2	17.11
24.0	96.62
24.4	18.44
28.8	47.57
30.3	7.43
32.5	4.42
33.3	7.49
34.3	5.21
36.3	7.37

10

【0092】

前記いずれかの組成物のいくつかの実施形態では、セピアプテリン又はその塩及び/又は共結晶は、サイズが200 μm未満（例えば、180 μm未満、160 μm未満、140 μm未満、120 μm未満、100 μm未満、又は80 μm未満）の粒子で製剤化される。

20

【0093】

前記いずれかの組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、粒子（例えば、懸濁液中で使用するための粒子）として製剤化される。いくつかの実施形態では、粒子は、サイズが200 μm未満（例えば、180 μm未満、160 μm未満、140 μm未満、120 μm未満、100 μm未満、又は80 μm未満）である。

20

【0094】

前記いずれかの組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、セピアプテリン又はその塩及び/又は共結晶と、組成物中のラクトイルプテリンとの合計量の50重量%未満（例えば、40%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、1%未満、0.9%未満、0.8%未満、0.7%未満、0.6%未満、0.5%未満、0.4%未満、0.3%未満、0.3%未満、又は0.2%未満）のラクトイルプテリンを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1.3%未満のラクトイルプテリンを含む。

30

【0095】

前記いずれかの組成物のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、投与ビヒクル（例えば、約50～1750センチポイズの粘度を有する投与ビヒクル）をさらに含む。

【0096】

前記いずれかの組成物のいくつかの実施形態において、対象への投与時の医薬組成物は、テトラヒドロビオプテリンの同量を含む医薬組成物の投与から生じるものと比較して、テトラヒドロビオプテリンの血漿又は肝細胞レベルがより大きい（例えば、少なくとも1.1倍、少なくとも1.2倍、少なくとも1.3倍、少なくとも1.4倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、又は少なくとも4倍）結果をもたらす（例えば、投与15分後のT_{max}、C_{max}、AUC、又は血漿中濃度によって測定される）。

40

【0097】

前記いずれかの組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、対象への投与時に、テトラヒドロビオプテリンの血漿又は肝細胞レベルが、同量のセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶、並びに10%以上の抗酸化剤を含む医薬組成物の投与から生じるものと比較して、より大きい（例えば、少なくとも1.1倍、少なくとも1.2倍、少なくとも1.3倍、少なくとも1.4倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、又は少なくとも4倍）結果をもたらす（例えば、投与15分後のT_{max}、C_{max}、AUC、又は血漿中濃度によって測定される）。

50

又は血漿中濃度によって測定される)。

【0098】

一態様では、本発明は、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を含む医薬組成物を製造する方法によって特徴付けられる。この方法は以下を含む。a) 微結晶セルロース及び/又はコロイダル二酸化ケイ素を混合する工程、b) 工程aの混合物に、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶、分散剤、及び/又は抗酸化剤を添加する工程、c) 微結晶セルロース、コロイダル二酸化ケイ素、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶、分散剤、及び/又は抗酸化剤を混合し、それによってセピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を含む医薬組成物を製造する工程。いくつかの実施形態では、工程a)、b)及びc)は、任意の順序で行われてもよい。

10

【0099】

いくつかの実施形態では、微結晶セルロース及びコロイダル二酸化ケイ素の混合物は、工程bの前に、200 µm未満(例えば、180 µm未満、160 µm未満、140 µm未満、120 µm未満、100 µm未満、又は80 µm未満)のポアを有するフィルターを通過させる。

【0100】

いくつかの実施形態では、微結晶セルロース、コロイダル二酸化ケイ素、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶、分散剤、及び抗酸化剤の混合物を、200 µm未満(例えば、180 µm未満、160 µm未満、140 µm未満、120 µm未満、100 µm未満、又は80 µm未満)のポアを有するフィルターを通過させる。

20

【0101】

前記いずれかの組成物のいくつかの実施形態において、重量パーセンテージは、乾燥組成物(例えば、水のような液体中に懸濁する前のもの)について測定される。いくつかの実施形態では、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶が、薬学的に許容される塩及び/又は共結晶として組成物中に存在する場合、重量は、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶の重量であり、対イオンを含まない。

【0102】

上記いずれかの方法のいくつかの実施形態では、抗酸化剤はアスコルビン酸である。上記いずれかの方法のいくつかの実施形態では、分散剤はクロスカメロースナトリウムである。

30

【0103】

一態様では、本発明は、それを必要とする対象において、テトラヒドロビオプテリン関連障害(例えば、フェニルケトン尿症又はテトラヒドロビオプテリン欠損症)を治療するための方法によって特徴付けられ、この方法は、前記いずれかの医薬組成物の有効量を投与する工程を含む。

【0104】

一態様では、本発明は、それを必要とする対象におけるテトラヒドロビオプテリンレベルを増加させる方法によって特徴付けられ、この方法は、前記いずれかの医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む。

40

【0105】

一態様では、本発明は、それを必要とする対象におけるフェニルアラニンレベルを減少させる方法によって特徴付けられ、この方法は、前記いずれかの医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む。

【0106】

一態様では、本発明は、対象においてフェニルアラニンヒドロキシラーゼの活性を増加させる方法によって特徴付けられ、前記方法は、前記いずれかの医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む。

【0107】

一態様では、本発明は、それを必要とする対象においてフェニルケトン尿症の治療方法

50

によって特徴付けられ、この方法は、前記いずれかの医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む。

【0108】

一態様では、本発明は、それを必要としている対象において胃麻痺の治療方法によって特徴付けられ、この方法は、前記いずれかの医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む。

【0109】

一態様では、本発明は、それを必要とする対象におけるセロトニンレベルを増加させる方法によって特徴付けられ、この方法は、前記いずれかの医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む。

【0110】

一態様では、本発明は、対象においてトリプトファンヒドロキシラーゼの活性を増加させる方法によって特徴付けられ、この方法は、前記いずれかの医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む。

【0111】

一態様では、本発明は、それを必要とする対象においてドーパミンレベルを増加させる方法によって特徴付けられ、この方法は、前記いずれかの医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む。

【0112】

一態様では、本発明は、対象においてチロシン水酸化酵素の活性を増加させる方法によって特徴付けられ、この方法は、前記いずれかの医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む。

【0113】

一態様では、本発明は、対象において一酸化窒素合成酵素の活性を増加させる方法によって特徴付けられ、この方法は、前記いずれかの医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む。

【0114】

一態様では、本発明は、対象においてアルキルグリセロールモノオキシゲナーゼの活性を増加させる方法によって特徴付けられ、前記いずれかの医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む。

【0115】

前記いずれかの方法のいくつかの実施形態において、前記いずれかの医薬組成物の有効量は、投与前のテトラヒドロビオブテリンのレベルと比較して、投与1時間後の対象の血漿中のテトラヒドロビオブテリンのレベルを少なくとも2倍（例えば、少なくとも3、4、5、6、7、9、又は10倍）に増加させるのに十分な量を含む。

【0116】

前記いずれかの方法のいくつかの実施形態において、前記いずれかの医薬組成物の有効量は、投与前のテトラヒドロビオブテリンのレベルと比較して、投与1時間後の対象のCSF及び/又は脳におけるテトラヒドロビオブテリンのレベルを少なくとも2倍（例えば、少なくとも3、4、5、6、7、9、又は10倍）に増加させるのに十分な量を含む。

【0117】

上記いずれかの方法のいくつかの実施形態では、対象はヒトである。前記いずれかの方法のいくつかの実施形態において、方法は、投与前に、前記いずれかの医薬組成物を投用ビヒクルと組み合わせることを含む。

【0118】

定義

本出願において、文脈から他に明らかでない限り、(i)用語「a」は、「少なくとも1つ」を意味すると理解してもよく、(ii)用語「又は」は、「及び/又は」を意味すると理解してもよく、(iii)用語「含む」及び「包含する」という用語は、それ自体で提示されるか又は1つ以上の追加の構成要素もしくは工程と共に提示されるかにかかわらず、箇条書

10

20

30

40

50

きされた構成要素又は工程を包含するものと理解してもよく、且つ(iv)「約」及び「およそ」という用語は、当業者によって理解されるように標準的な変形を可能にすると理解してもよく、且つ(v)範囲が提供されている場合は、終点が含まれる。

【0119】

本明細書で使用される用語「投与」は、組成物の対象への投与を指す。動物対象への投与(例えば、ヒトへの投与)は、任意の適切な経路によるものであってよい。例えば、一実施形態では、投与は気管支(気管支点滴注入を含む)、口腔内、経腸、インターダーマル、動脈内、皮内、胃内、髄内、筋肉内、鼻腔内、腹腔内、髄腔内、静脈内、脳室内、粘膜、経鼻、経口、直腸、皮下、舌下、局所、気管内(気管内点滴注入を含む)、経皮、腫内又は硝子体を含む。

10

【0120】

用語「アンチケーキング剤」は、ダマの形成を防止するために粉末状又は顆粒状の医薬製剤に添加される添加剤を指す。例示的なアンチケーキング剤には、コロイダル二酸化ケイ素、微結晶セルロース、リン酸三カルシウム、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム、フェロシアン化カルシウム、リン酸カルシウム、ケイ酸ナトリウム、コロイダル二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、三ケイ酸マグネシウム、タルカムパウダー、アルミニノケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムカリウム、アルミニノケイ酸カルシウム、ベントナイト、ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸、及びポリジメチルシロキサンを含む。

20

【0121】

用語「抗酸化剤」は、医薬有効成分の酸化的分解を最小限に抑えることができる活性薬剤成分を意味する。抗酸化剤の例としては、アスコルビン酸、トコフェロール、レチノール、アスコルビルパルミテート、N-アセチルシステイン、グルタチオン、エチレンジアミン四酢酸、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオウレア、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ビタミンE、4-クロロ-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール、アルキル化ジフェニルアミン、アスコルビルミリスチート、アスコルビルステアレート、-カロチン、クエン酸、システイン、D- -トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート、デフェロキサミンメタンスルホネート、ドデシルガレート、エチルパラベン、葉酸、フマル酸、ガリック酸、レシチン、リンゴ酸、メチルパラベン、モノチオグリセロール、ノルジヒドログアヤレト酸、オクチルガレート、p-フェニレンジアミン、アスコルビン酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、ソルビン酸カリウム、プロピオン酸、プロピルガレート、ソルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ハイドロサルファイトナトリウム、イソアスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、酒石酸、tert-ブチルヒドロキノン、酢酸トコフェリル、ビタミンA、ビタミンB6、及びビタミンB12を含む。

30

【0122】

本明細書で使用される用語「BH4関連疾患」又は「テトラヒドロビオプテリン関連障害」は、BH4のレベルの調節(例えば、増加)から治療上の利益を導き出し得る任意の疾患又は障害、例えば、フェニルケトン尿症を指す。

40

【0123】

「化合物のレベルを測定する」とは、当技術分野で知られている方法で、直接又は間接的に化合物を検出することを意味する。「直接的に測定する」とは、物理的実体又は値を得るためのプロセス(例えば、サンプルに対するアッセイ又は試験の実行、又は本明細書で定義される用語としての「サンプルの分析」)を実行することを意味する。「間接的に測定する」とは、物理的実体又は値を別の当事者又は供給源(例えば、物理的実体又は値を直接取得した第三者の試験所)から受け取ることを意味する。化合物のレベルを測定する方法は、一般に、液体クロマトグラフィー(LC) - 質量分析法を含むが、これらに限定されない。

【0124】

用語「分散剤」は、製剤中の粒子を分離させる、例えば、水分との接触でその薬効物質

50

を放出させる、医薬製剤に使用される薬剤を指す。例としては、架橋ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース（例えば、クロスカルメロース塩、例えば、クロスカルメロースナトリウム）、澱粉（例えば、澱粉グリコール酸ナトリウム）、又はアルギン酸を含む。

【0125】

化合物の「有効量」は、個人の病状、年齢、性別、体重、及び所望の応答を引き出す化合物の能力などの要因によって異なってもよい。治療上有効な量は、化合物の有毒又は有害な効果を治療上有益な効果が上回る量を包含する。治療上有効な量はまた、利益、例えば、臨床上の利益を与えるのに十分な量を包含する。

【0126】

酵素の「活性を増加させる」は、酵素に関連する活性、例えば、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ、又は関連する下流効果のレベルを増加させることを意味する。酵素の活性を増加させる非限定的な例は、フェニルアラニンのレベルの低下をもたらすフェニルアラニンヒドロキシラーゼの活性を増加させることを含む。酵素の活性レベルは、当技術分野で知られている任意の方法を用いて測定できる。

【0127】

「レベル」は、リファレンスと比較した場合の化合物のレベルを意味する。リファレンスは、本明細書で定義されるように、任意の有用なリファレンスであり得る。化合物の「減少したレベル」又は「増加したレベル」は、リファレンスと比較した、化合物のレベルの減少又は増加を意味する（例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約150%、約200%、約300%、約400%、約500%、又はそれより大きい減少又は増加、リファレンスと比較して、約10%、約15%、約20%、約50%、約75%、約100%、又は約200%より大きい減少又は増加、約0.01倍、約0.02倍、約0.1倍、約0.3倍、約0.5倍、約0.8倍、又はそれより小さい減少又は増加、又は約1.2倍、約1.4倍、約1.5倍、約1.8倍、約2.0倍、約3.0倍、約3.5倍、約4.5倍、約5.0倍、約10倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約100倍、約1000倍、又はそれより大きい増加）。化合物のレベルは、質量/ボリューム（例えば、g/dL、mg/ml、μg/ml、ng/ml）又はサンプル中の全化合物に対する相対的なパーセンテージで表されてもよい。

【0128】

本明細書で使用される「医薬組成物」という用語は、本明細書に記載された化合物を薬学的に許容される賦形剤とともに配合した組成物を表す。医薬組成物は、哺乳動物における疾患の治療のための治療レジメンの一部として、政府の規制機関の承認を得て製造又は販売されるものであってもよい。医薬組成物は、例えば、単位投与剤形（例えば、錠剤、カプセル、カプレット、ゲルキャップ、懸濁液、溶液、又はシロップ）での経口投与用、局所投与用（例えば、クリーム、ゲル、ローション、又は軟膏）、静脈内投与用（例えば、粒子状のエンボリを含まない、静脈内使用に適した溶媒系中の無菌溶液）、又は他の任意の薬学的に許容される製剤に製剤化できる。

【0129】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される塩」は、セピアブテリンの任意の薬学的に許容される塩を意味する。薬学的に許容される塩は、固体状態及び/又は溶液中のセピアブテリンのイオン対を含む。薬学的に許容される共結晶は、固体状態でのフリーベースのセピアブテリンと酸を含む。塩の形態及び共結晶の形態の混合物は、同じ組成物中に存在してもよい。例えば、セピアブテリンの薬学的に許容される塩は、健全な医学的判断の範囲内にあり、過度の毒性、刺激性、アレルギー反応を伴わずにヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適しており、合理的な利益/リスク比に見合ったものを含む。薬学的に許容される塩は、当技術分野でよく知られている。例えば、薬学的に許容される塩は、Remington (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (22nd ed.) ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Philadelphia, PA) に記載されている。塩は、本明細書に記載された化合物の最終的な単離及び精製の間に *in situ* で調製すること

10

20

30

40

50

ができる、又はフリーベース基を適當な有機酸と反応させることによって別々に調製できる。

【0130】

セピアブテリンは、薬学的に許容される塩及び/又は共結晶として調製できる。これらの塩は、無機酸又は有機酸を含む酸付加塩であってもよい。適切な薬学的に許容される酸及び適切な塩を調製するための方法は、当技術分野でよく知られている。

【0131】

代表的な酸付加塩としては、4-アセトアミドベンゾエート、アセテート、アジペート、アルギネート、4-アミノサリチレート、アスコルベート、アスパルテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ビサルフェイト、ボレート、ブチレート、カンホレート、カンファルスルホネート、カルボネート、シンニメート、シトレート、シクロペンタンプロピオネート、シクラメート、デカノエート、2,2,2,-ジクロロアセテート、ジグルコネート、ドデシルサルフェイト、エタン-1,2-ジスルホネート、エタンスルホネート、フォーメート、フマレート、ガラクタレート、ゲンチセート、グルコヘプトネート、グルコネート、グルコロネート、グルタメート、グルタレート、グリセロホスフェイト、グリコレート、ヘミサルフェート、ヘプトネート、ヘキサノエート、ヒップレート、ヒドロプロミド、ヒドロクロリド、ヒドロイドディド、1-ヒドロキシ-2-ナフトエート、2-ヒドロキシエタンスルホネート、イソブチレート、ラクトビオネート、ラクテート、ラウレート、ラウリルサルフェイト、マレート、マレエート、マロネート、マンドレート、メタンスルホネート、ナフタレン-1,5-ジスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニコチネート、ニトレート、オクタノエート、オレエート、オキサエート、2-オキソグルタレート、パルミテート、パモエート、ペクチネート、パーサルフェイト、3-フェニルプロピオネート、ホスフェイト、ピクレート、ビバレート、プロピオネート、ピログルタメート、サリチレート、セバケート、ステアレート、スクシネート、サルフェイト、タートレート、チオシアネート、トルエンスルホネート、ウンデカノエート、及びバレート塩を含む。

10

20

30

40

【0132】

「リファレンス」とは、化合物のレベルを比較するために使用される有用なリファレンスを意味する。リファレンスは、比較目的で使用される任意のサンプル、標準、標準曲線、又はレベルであり得る。リファレンスは、通常のリファレンスサンプル又はリファレンス標準又はレベルであり得る。「リファレンスサンプル」は、例えば、対照、例えば、「正常対照」のような所定の負の対照値、又は同じ対象から採取された先行サンプル、正常な細胞又は正常な組織などの正常な健康な対象から採取されたサンプル、疾患を有していない対象からのサンプル（例えば、細胞又は組織）、疾患と診断されているが、まだ本発明の化合物で治療されていない対象からのサンプル、本発明の化合物で治療された対象からのサンプル、又は又は既知の正常濃度の精製された化合物（例えば、本明細書に記載された任意のもの）のサンプルであり得る。「リファレンス標準又はレベル」とは、リファレンスサンプルから得られる値又は数値を意味する。「正常対照値」とは、非疾患状態を示す事前に決定された値、例えば、健康な対照対象において予想される値である。典型的には、正常対照値は、範囲（「XとYの間」）、高い閾値（「Xより高くない」）、又は低い閾値（「Xより低くない」）として表現される。特定のバイオマーカーの正常対照値内の測定値を有する対象は、典型的には、そのバイオマーカーの「正常範囲内」と呼ばれる。正常なリファレンス値又はレベルは、疾患又は障害（例えば、癌）を持たない正常な対象、本発明の化合物で治療された対象から導き出された値又は数値であり得る。好みの実施形態では、リファレンスサンプル、標準、又はレベルは、年齢、体重、性別、疾患ステージ、及び全体的な健康状態のうちの少なくとも1つの基準において、対象サンプルと一致する。正常のリファレンス範囲内の精製化合物（例えば、本明細書に記載された任意のもの）のレベルの標準曲線もまた、リファレンスとして使用できる。

【0133】

本明細書で使用される用語「対象」又は「患者」は、本発明の組成物が、例えば、実験、診断、予防、及び/又は治療目的のために投与され得る任意の生物を指す。典型的な対

50

象は、任意の動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト靈長類、及びヒトのような哺乳類）を含む。対象は、治療を求めているか、又は治療を必要としているか、治療を受けているか、将来的に治療を受けているか、又は特定の疾患又は状態のために訓練を受けた専門家によってケアを受けているヒト又は動物であってもよい。

【0134】

本明細書で使用する「治療する」、「治療された」、又は「治療している」という用語は、治療的処置と予防的又は防止的処置の両方を意味し、目的は、望ましくない生理学的状態、障害、又は疾患を予防又は減速（軽減）させること、又は有益又は所望の臨床結果を得ることである。有益又は所望の臨床結果には、症状の緩和、状態、障害又は疾患の範囲の減少、状態、障害又は疾患の安定化（即ち、悪化しない）状態、状態、障害、又は疾患進行の発症遅延又は鈍化、状態、障害、又は疾患の状態の改善又は回復（部分的又は全体的であるかどうかにかかわらず）（検出可能であるか検出不能であるかにかかわらず）、少なくとも1つの測定可能な物理的パラメータの改善（患者が必ずしも認識できるものではない）、又は状態、障害、又は疾患の増強又は改善を含むが、これらに限定されない。治療には、過剰なレベルの副作用を伴わずに臨床的に有意な反応を引き出すことを含む。治療には、治療を受けていない場合に予想される生存期間と比較して、生存期間を延長することも含まれる。

【0135】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術的及び科学的用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。方法及び材料は、本明細書の開示で使用するために本明細書に記載されているが、当技術分野で知られている他の適切な方法及び材料も使用できる。材料、方法、及び実施例は、例示的なものに過ぎず、限定することを意図していない。本明細書に記載されている全ての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ、及び他の参照文献は、その全体が参照により組み込まれる。矛盾する場合、定義を含む本明細書がコントロールする。

【0136】

本発明の1つ以上の実施形態の詳細は、以下の説明に記載されている。本発明の他の特徴、目的、及び利点は、本明細書及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0137】

【図1】図1は、本発明の医薬組成物の薬物動態学的試験のためのプロトコールを示す表である。

【図2】図2は、本発明の医薬組成物の投与後のセピアプテリンの血漿中濃度を示すグラフである。

【図3】図3は、テトラヒドロビオプテリン又はセピアプテリンで処置した場合の腎臓、肝臓、尿中のテトラヒドロビオプテリン濃度を示す表である。

【図4】図4は、セピアプテリンのフリーベースのIRスペクトルである。

【図5】図5は、セピアプテリンの塩酸塩及び/又は共結晶のIRスペクトルである。

【図6】図6は、セピアプテリンのメタンスルホン酸塩及び/又は共結晶のIRスペクトルである。

【図7】図7は、セピアプテリンのニコチン酸塩及び/又は共結晶のIRスペクトルである。

【図8】図8は、セピアプテリンのトルエンスルホン酸塩及び/又は共結晶のIRスペクトルである。

【図9】図9は、ベンゼンスルホン酸塩及び/又はセピアプテリンの共結晶のIRスペクトルである。

【図10】図10は、セピアプテリンの硫酸塩及び/又は共結晶のIRスペクトルである。

【図11】図11は、セピアプテリンのリン酸塩及び/又は共結晶のIRスペクトルである。

【図12】図12は、セピアプテリンのL-酒石酸塩及び/又は共結晶のIRスペクトルである。

【図13】図13は、セピアプテリンのグリコール酸塩及び/又は共結晶のIRスペクトルで

10

20

30

40

50

ある。

【図14】図14は、セピアプテリンのマロン酸塩及び/又は共結晶のIRスペクトルである。

【図15】図15は、セピアプテリンのゲンチセート塩及び/又は共結晶のIRスペクトルである。

【図16】図16は、セピアプテリンのフマル酸塩及び/又は共結晶のIRスペクトルである。

【発明を実施するための形態】

【0138】

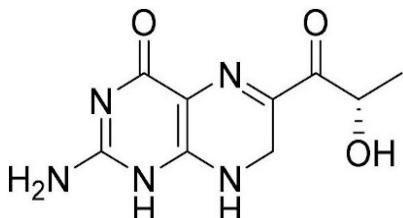
本発明は、セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を含む医薬組成物、及びそのような組成物を用いてテトラヒドロビオプテリン関連障害を治療するための方法によって特徴付けられる。

【0139】

化合物

セピアプテリン

本発明の医薬組成物は、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を含む。セピアプテリンは以下の構造を有する。



セピアプテリン

【0140】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている、セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶は、本発明の医薬組成物中に結晶形で存在する。

【0141】

前記いずれかの組成物のいくつかの実施形態では、セピアプテリンは結晶形である。

いくつかの実施形態では、セピアプテリン結晶形は、CuK X線の照射によるX線回折により測定される、又はX線回折から計算される、約9.7° ± 0.5、約10.2° ± 0.5、及び/又は約11.3° ± 0.5の回折角2 (°)に少なくとも1つのピークを有する。

【0142】

いくつかの実施形態では、セピアプテリン結晶形は、少なくとも約9.7°、約10.2°、約11.3°、約14.0°、約14.6°、約19.9°、約22.2°、約25.3°、及び約32.4°の屈折角2 の屈折によって特徴づけられる。いくつかの実施形態では、セピアプテリン結晶形は、表1に記載の屈折角2 の屈折によって特徴づけられる。代替的に、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶は、アモルファス形態、又は結晶形の組み合わせ、又は結晶形とアモルファス形態の少なくとも1つの組み合わせで存在する。

【0143】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、総重量に対して20~30% (例えば、20%、22%、25%、27%、又は30%) のセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、総重量に対して20%を超える (例えば、25%を超える、30%を超える、40%を超える、50%を超える、60%を超える、70%を超える、80%を超える、又は90%を超える) セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を含む。

【0144】

テトラヒドロビオプテリン

10

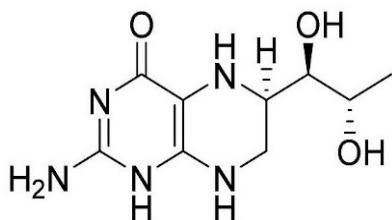
20

30

40

50

セピアプテリンは、対象に投与するとテトラヒドロビオプテリンに変換される。トラヒドロビオプテリンは以下の構造を有する。



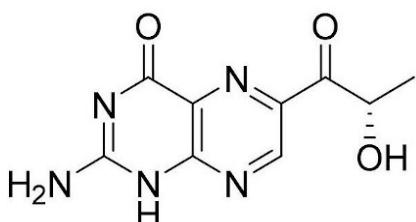
テトラヒドロビオプテリン

10

【0145】

ラクトイルプテリン

セピアプテリン製剤中に存在してもよい不純物は、ラクトイルプテリンであり、これはセピアプテリンの酸化に起因してもよい。ラクトイルプテリンは以下の構造を有する。



20

ラクトイルプテリン

【0146】

賦形剤

抗酸化剤

セピアプテリンは、空気にさらされると急速に酸化する傾向がある。従って、本発明の医薬組成物は抗酸化剤を含んでいてもよい。抗酸化剤はセピアプテリンの酸化的分解を最小限に抑えることができる。抗酸化剤の例には、4-クロロ-2, 6-ジ-tert-ブチルフェノール、トコフェロール、-トコフェロール、アルキル化ジフェニルアミン類、アスコルビン酸、アスコルビルミリステート、アスコルビルパルミテート、アスコルビルステアレート、ベータカロチン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、クエン酸、システィン、D-トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート、デフェロキサミンメタンスルホネート、ドデシルガレート、エチルパラベン、葉酸、フマル酸、ガリック酸、グルタチオン、レシチン、リンゴ酸、メチルパラベン、モノチオグリセロール、N-アセチルシステイン、ノルジヒドログアヤレト酸、オクチルガレート、p-フェニレンジアミン、アスコルビン酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、ソルビン酸カリウム、プロピオン酸、プロピルガレート、レチノール、ソルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、ハイドロサルファイトナトリウム、イソアスコルビン酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、酒石酸、tert-ブチルヒドロキノン、酢酸トコフェリル、ビタミンA、ビタミンB6、ビタミンB12、又はビタミンEを含む。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、アスコルビン酸、トコフェロール、レチノール、アスコルビルパルミテート、N-アセチルシステイン、グルタチオン、ブチル化ヒドロキシトルエン、及び/又はブチル化ヒドロキシアニソールを抗酸化剤として含む。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、アスコルビン酸、レチノール、アスコルビルパルミテート、N-アセチルシステイン、グルタチオン、ブチル化ヒドロキシトルエン、及び/又はブチル化ヒドロキシアニソールを抗酸化剤として含む。

30

40

40

【0147】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、総重量に対して10%未満（例えば、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満）の

50

抗酸化剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、総重量に対して2~9%（例えば、2~4%、3~5%、4~6%、5~7%、6~8%、又は7~9%）の抗酸化剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、抗酸化剤のUSP最大1日用量の5~100%を含み、例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、抗酸化剤のUSP最大1日量の5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又は100%を含む。いくつかの実施形態では、抗酸化剤に対するセピアブテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶の比率は、少なくとも1:1、例えば、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、又は10:1 wt/wtである。いくつかの実施形態では、セピアブテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶と抗酸化剤との比率は、4:1 wt/wtより大きい（例えば、5:1より大きい、6:1より大きい、7:1より大きい、8:1より大きい、9:1より大きい、10:1より大きい、15:1より大きい、20:1より大きい）。セピアブテリンの以前の配合物は、50%以上の抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸）を含んでいたので、10%未満の抗酸化剤を含む組成物、又は抗酸化剤を含まない組成物でさえも、セピアブテリンの安定化に有効であることは驚くべきことである。

10

【0148】

分散剤

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも1つの分散剤を含む。分散剤は、製剤中の粒子を分離させてもよく、例えば、水分との接触でその薬効物質を放出させてもよい。分散剤の例としては、架橋ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース（例えば、クロスカルメロース塩、例えば、クロスカルメロースナトリウム）、澱粉（例えば、澱粉グリコール酸ナトリウム）、又はアルギン酸を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の分散剤は、クロスカルメロースの薬学的に許容される塩のようなカルボキシメチルセルロースである。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、総重量に対して0.1~1.5%（例えば、0.1%、0.5%、1%、又は1.5%）の分散剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1.5%未満（例えば、1%未満、0.5%未満、又は0.1%未満）の分散剤を含む。

20

【0149】

アンチケーキング剤

セピアブテリンは、水溶液に添加すると塊になることがわかっている。アンチケーキング剤は、しばしば、例えば、溶液中のダマの形成を防止するために、医薬組成物に添加される。従って、いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも1つのアンチケーキング剤を含む。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも2つのアンチケーキング剤を含む。例示的なアンチケーキング剤には、コロイダル二酸化ケイ素、微結晶セルロース、リン酸三カルシウム、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム、フェロシアン化カルシウム、リン酸カルシウム、ケイ酸ナトリウム、コロイダル二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、三ケイ酸マグネシウム、タルカムパウダー、アルミニオケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムカリウム、アルミニオケイ酸カルシウム、ベントナイト、ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸、及びポリジメチルシロキサンを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのアンチケーキング剤は、コロイダル二酸化ケイ素又は微結晶セルロースである。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、総重量に対して65~75%（例えば、65%、67%、70%、73%、又は75%）のアンチケーキング剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、コロイダル二酸化ケイ素及び微結晶セルロースの両方を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、総重量に対して60~65%の微結晶セルロース、及び総重量に対して5~7%のコロイダル二酸化ケイ素を含む。

30

【0150】

投与ビヒクル

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、投与前に投与用ビヒクルと組み合わされる。前記いずれかの組成物のいくつかの実施形態では、組成物は、薬学的組成物の懸濁及び投与を助けるために、例えば、約50~1750センチポイズ（cP）の粘度を有する投与

40

50

ビヒクル中で投与されてもよい。使用することができる懸濁剤の1つのタイプは、水中のグリセリンとショ糖の組み合わせである(例えば、2.5%のグリセリン及び27%のショ糖を水中に含むMEDISCA^(R) oral mix)。適切な量の組成物を投与ビヒクル混合物に添加し、投与直前に組成物を懸濁させるために攪拌できる。

【0151】

また、他の懸濁剤を投与ビヒクルとして使用してもよい。例示的な懸濁剤としては、アガー、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギーナン、デキストリン、ゼラチン、グーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ハイプロメロース、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポビドン、トラガカンス、キサンタンガム、又は当技術分野で知られている他の懸濁剤を含む。

10

【0152】

製剤

いくつかの実施形態では、本発明は、セピアブテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶と、総重量の10%未満(例えば、9%、7%、5%、3%、1%、0.5%、0.25%、又は0.1%)の抗酸化剤とを含む医薬組成物によって特徴付けられる。抗酸化剤は、アスコルビン酸であってもよい。いくつかの実施形態では、セピアブテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶と抗酸化剤との比率は、1:1(例えば、2:1、5:1、7:1、又は10:1)wt/wtである。いくつかの実施形態では、抗酸化剤に対するセピアブテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶の比率は、4:1wt/wtより大きい(例えば、5:1より大きい、6:1より大きい、7:1より大きい、8:1より大きい、9:1より大きい、10:1より大きい、15:1より大きい、20:1より大きい)。医薬組成物は、セピアブテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を、総重量に対して20~30%(例えば、20%、22%、25%、27%、又は30%)含んでいてもよい。医薬組成物は、分散剤、例えば、クロスカメロースナトリウムをさらに含むことができる。医薬組成物は、総重量に対して0.1~1.5%(例えば、0.1%、0.5%、1%、又は1.5%)の分散剤を含むことができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも1つのアンチケーリング剤、例えば、コロイダル二酸化ケイ素又は微結晶セルロースを含む。医薬組成物は、総重量に対して65~75%(例えば、65%、67%、70%、73%、又は75%)のアンチケーリング剤を含むことができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、コロイダル二酸化ケイ素及び微結晶セルロースの両方を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、総重量に対して60~65%の微結晶セルロース、及び総重量に対して5~7%のコロイダル二酸化ケイ素を含む。いくつかの実施形態では、セピアブテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶は、140μm未満(例えば、120μm、110μm、100μm、90μm、80μm、70μm、60μm、50μm、40μm、30μm、20μm、10μm、又は5μm)の粒子として製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、50%未満(例えば、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、1.3%未満、又は1%未満)の不純物、例えば、ラクトイルブテリン、例えば、組成物は0.9%未満、0.8%未満、0.7%未満、0.6%未満、0.5%未満、0.4%未満、0.3%未満、又は0.2%未満を含む。

20

30

【0153】

セピアブテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶は、低細胞内BH4レベルに関連する疾患、又は原発性テトラヒドロビオブテリン欠損症、GTPCH欠損症、6-ピルボイル-テトラヒドロブテリン合成酵素(PTPS)欠損症、DHPR欠損症、セピアブテリン還元酵素欠損症、ドーパミン反応性ジストニア、瀬川症候群、チロシン水酸化酵素欠損症、フェニルケトン尿症、DNAJC12欠損症、パーキンソン病、パーキンソン病によるうつ病、パーキンソン病患者における衝動性、大うつ病、自閉症スペクトラム、ADHD、統合失調症、双極性障害、脳虚血、レストレスレッグシンドローム、強迫性障害、不安、アルツハイマー病における攻撃性、脳血管障害、くも膜下出血後の痙攣、心筋炎、冠動脈血管痙攣、心肥大、動脈硬化症、高血圧症、血栓症、感染症、エンドトキシンショック、肝硬変、肥大性幽門狭窄症、胃粘膜損傷、肺高血圧症、腎機能障害、インポテンツ、及びと低血糖症を含むがこれらに限定されない、様々なBH4依存性代謝経路の機能不全に関連する疾患の

40

50

ための有用な治療法として役立ち得る。そのため、本発明の様々な形態のセピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩は、疾患、障害又は状態の治療又は改善を得るために、有効量で患者に投与できる。

【0154】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンは、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶であり、ここで、セピアプテリンの塩及び/又は共結晶は、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、マロン酸、酒石酸（例えば、L-酒石酸）、リン酸、ゲンチシン酸、フマル酸、グリコール酸、酢酸、又はニコチン酸との塩及び/又は共結晶である。

【0155】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶性セピアプテリンフリー-ベース又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を含む。結晶性セピアプテリンフリー-ベース又はセピアプテリンの塩及び/又は共結晶の結晶形は、無水物（例えば、任意の結合水又は溶媒又は水和又は溶媒和を持たない）として、又は水和物、部分水和物（例えば、半水和物、セスキ水和物）として、二水和物、三水和物として生じ得、ここで、結晶形は、セピアプテリンの結晶形又はその塩に関連する水和水又は溶媒分子を結合する。一実施形態では、結晶性セピアプテリンは、一水和物として、又は半水和物として生じる。

10

【0156】

本発明は、薬学的に許容される担体と、セピアプテリン、又はその塩及び/又は共結晶の有効量（例えば、予防的に有効な量を含む、治療的に有効な量）とを含む医薬組成物を提供する。

20

【0157】

薬学的に許容される担体は、従来使用されてきたもののいずれであってもよく、溶解性や化合物との反応性の欠如などの化学的・物理的な考慮事項、及び投与経路によってのみ制限される。当業者には、以下に説明する医薬組成物に加えて、セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を、シクロデキストリン包接複合体、又はリポソームとして製剤化することができることが理解されるであろう。

【0158】

本明細書に記載される薬学的に許容される担体、例えば、ビヒクリ、アジュバント、賦形剤、又は希釈剤は、当業者にはよく知られており、容易に入手可能である。薬学的に許容される担体は、活性化合物に対して化学的に不活性であり、使用条件下で有害な副作用又は毒性を有さないものであることが好ましい。

30

【0159】

用量

セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶は、任意の適切な用量で使用できる。適切な用量及び用量レジメンは、従来技術の範囲で決定できる。一般に、治療は、最適な用量よりも小さい用量で開始される。その後、状況下で最適な効果が得られるまで、投与量を小刻みに増加させる。便宜上、1日の総投与量は、所望であれば、1日の間に分割して投与できる。適切な用量及び特定の化合物の適切な投与では、本発明は広い範囲の応答を提供する。典型的には、投与量は、治療される患者の約2.5～約150mg/kg体重/日の範囲である。例えば、実施形態では、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を、所望の治療効果を得るために、約20mg/kg～約200mg/kg、約40mg/kg～約150mg/kg、約60mg/kg～約120mg/kg、約80mg/kg～約100mg/kg、約40mg/kg～約60mg/kg、約2.5mg/kg～約20mg/kg、約2.5mg/kg～約10mg/kg、約2.5mg/kg～約5mg/kg対象体重/日で、1日に1回以上投与できる。

40

【0160】

いくつかの実施形態では、用量は、例えば、CSF中で測定される、CNS中のBH4のレベルを生成するのに十分な量であり、及び/又は治療結果を生成するのに十分な量、例えば、CNS中のセロトニン又はドーパミンのレベルの増加を生成するのに十分な量である。いくつかの実施形態では、CNS（例えば、脳）におけるBH4の増加は、CSF中のモノアミン、例え

50

ば、セロトニン及び/又はドーパミン（例えば、ホモバニリン酸又は5-ヒドロキシインドール酢酸（5-HIAA））の代謝物のレベルを決定することによって測定され、ここで、CSF中の代謝物の増加は、CNS（例えば、脳）におけるBH4レベルの増加を示す。いくつかの実施形態では、投与量は、血漿又は対象の器官、例えば、対象の肝臓で測定された投与前のBH4のレベルの少なくとも2倍以上のBH4のレベルを増加させるのに十分な量である。

【0161】

いくつかの実施形態において、セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶は、粒子のような単位固体経口投与剤形に製剤化できる。これらの実施形態では、各単位固体経口投与剤形は、任意の適当な量のセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を含むことができる。例えば、各単位固体経口投与剤形は、約2. 10
5mg、約5mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、又は約500mgを含み得る。

【0162】

投与経路

担体の選択は、組成物を投与するために使用される特定の方法と同様に、特定の活性剤によって部分的に決定され得る。従って、本発明の医薬組成物の好適な製剤は多様である。経口、エアロゾル、非経口、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、髄腔内、直腸、及び陰の投与のための以下の製剤は、単に例示的なものであり、いかなる意味でも限定するものではない。 20

【0163】

医薬組成物は、溶液、懸濁液、又はエマルションの形態のような液体製剤であってもよい。経口投与に適した製剤は、(a)カプセル、錠剤、ロゼンジ、及びトローチのような、それぞれが所定量の活性成分を含む、固体又は顆粒、(b)粉末、(c)水、生理食塩水、又はオレンジジュースのような希釈剤に溶解した有効量の化合物のような液剤、(d)適当な液体中の懸濁液、及び(e)適当なエマルションからなることができる。好ましくは、カプセル形態、錠剤形態、及び粉末形態のような固体経口投与形態である。カプセル形態は、例えば、界面活性剤、滑沢剤、及び不活性充填剤、例えば、乳糖、ショ糖、リン酸カルシウム、及びコーンスタークを含む、通常の硬い又は軟らかい殻状ゼラチンタイプのものであり得る。錠剤形態は、ラクトース、ショ糖、マンニトール、コーンスターク、ポテトスターク、アルギン酸、微結晶セルロース、アカシア、ゼラチン、グーガム、コロイダル二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、及び他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、崩壊剤、湿潤剤、防腐剤、香料、及び薬理学的に適合する担体のうちの1種以上を含むことができる。ロゼンジ形態は、活性成分に加えて、フレーバー（通常はショ糖及びアカシア又はトラガカンス）内に活性成分を含むことができ、同様にパスティールはゼラチン及びグリセリン、又はショ糖及びアカシア、エマルション、ゲル等の不活性基剤内に活性成分を含むことができ、そのような担体は当技術分野で知られている。 30

【0164】

経口及び/又は非経口投与に適した製剤は、水性及び非水性の等張性無菌注射液を含み、これらは抗酸化剤、緩衝剤、バクテリオスタッツ、及び製剤を対象のレシピエントの血液と等張性にする溶質、及び懸濁剤を含むことができる水性及び非水性の無菌懸濁液、可溶化剤、増粘剤、安定剤、及び防腐剤を含むことができる。本発明の化合物は、水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液及び関連する糖液、エタノール、ベンジルアルコール、又はヘキサデシルアルコール等のアルコール、プロピレングリコール又はポリエチレングリコール及びポリエチレンアルコール等のグリコール類、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノール等のグリセロールケタール類、ポリ（エチレングリコール）400等のエーテル類、油、脂肪酸、脂肪酸エステル又はグリセリド、又はソープ又はデタージェント等の薬学的に許容される界面活性剤の添加又は無添加のアセチル化脂肪酸グリセリド、ペクチン等 40

10

20

30

40

50

の懸濁化剤、カーボマー類、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はカルボキシメチルセルロース、又は乳化剤、及びその他の製薬アジュバントを含む無菌液体又は液体の混合物などの製薬用担体中の生理学的に許容される希釈剤中で投与できる。

【0165】

非経口製剤に用いることができる油類としては、石油、動物、植物、合成油等が挙げられる。油の具体例としては、ピーナツ、ダイズ、ゴマ、綿実、トウモロコシ、オリーブ、ペトロラタム、及びミネラルを含む。非経口製剤に使用するのに適した脂肪酸としては、オレイン酸、ステアリン酸、及びイソステアリン酸を含む。オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルは、好適な脂肪酸エステルの例である。非経口製剤で使用するための好適なソープ類には、脂肪酸アルカリ金属、アンモニウム、及びトリエタノールアミン塩が含まれ、好適なデタージェント類には、(A)カチオン性デタージェント(例えば、ジメチルジアルキルアンモニウムハライド、及びアルキルピリジニウムハライド等)、(b)アニオンデタージェント(例えば、アルキル、アリール、及びオレフィンスルホネート類、アルキル、オレフィン、エーテル、及びモノグリセリドサルフェイト類、及びスルホスクシネート等)、(c)の非イオン性デタージェント(例えば、脂肪アミン酸化物類、脂肪酸アルカノールアミド類、及びポリオキシエチレン-ポリプロピレンコポリマー類等)、(d)両性デタージェント(例えば、アルキル-アミノプロピオネート類、及び2-アルキル-イミダゾピーク第4級アンモニウム塩類等)、及び(3)それらの混合物を含む。

10

【0166】

非経口製剤は、典型的には約20重量%～約30重量%のセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を溶液中に含み得る。適切な防腐剤及び緩衝剤は、そのような製剤で使用できる。注射部位での刺激を最小化又は排除するために、そのような組成物は、約12～約17の親水性-親油性バランス(HLB)を有する1つ以上の非イオン性界面活性剤を含んでもよい。そのような組成物中の界面活性剤の量は、約5重量%～約15重量%の範囲である。適切な界面活性剤には、ソルビタンモノオレエート等のポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、及びプロピレンオキサイドとプロピレングリコールとの縮合によって形成される、疎水性塩基とエチレンオキサイドの高分子量付加物を含む。非経口製剤は、アンプル及びバイアルのような単位用量又は多用量の密封容器内に設置することができ、使用の直前に注射用の滅菌液体担体、例えば、水の添加のみを必要とする凍結乾燥(凍結乾燥)状態で保存できる。即席の注射液及び懸濁液は、前に記載された種類の無菌粉末、顆粒及び錠剤から調製できる。

20

【0167】

医薬組成物は、注射可能な製剤であってもよい。注射可能な組成物のための有効な薬学的担体の要件は、当技術分野の通常の当業者にはよく知られている。Remington (The Science and Practice of Pharmacy, (22nd ed.) ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Philadelphia, PA) 参照。

30

【0168】

経皮的薬物放出に有用なものを含む局所製剤は、当技術分野の当業者にはよく知られており、本発明の文脈においては皮膚への適用に適している。局所的に適用される組成物は、典型的には、液体、クリーム、ペースト、ローション及びゲルの形態である。局所投与は、口腔粘膜への適用を含み、これには口腔、口腔上皮、口蓋、歯肉、及び鼻粘膜を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩、及び適切なビヒクル又は担体を含む。それはまた、抗刺激剤などの他の成分を含んでもよい。担体は、液体、固体又は半固体であり得る。実施形態において、組成物は水溶液である。代替的に、組成物は、様々な成分の分散体、エマルション、ゲル、ローション又はクリームビヒクルであり得る。一実施形態では、プライマリービヒクルは、水又は実質的に中性であるか、又は実質的に中性化された生体適合性溶媒である。液体ビヒクルは、所望のpH、不变性及び粘度を得るために、当技術分野で知られているような様々な乳化剤又は分散剤とともに、緩衝剤、アルコール、グリセリン、ミネラル油等の他の材料を含むこ

40

50

とができる。組成物は、粉末又は顆粒のような固形物として製造できる。この固形物は、使用前に直接塗布するか、又は水又は生体適合性溶媒に溶解して、実質的に中性であるか、又は実質的に中性化された溶液を形成し、それを標的部位に塗布できる。本発明の実施形態では、皮膚への局所適用のためのビヒクリルは、水、バッファー溶液、各種アルコール類、グリセリン等のグリコール類、脂肪酸等の脂質材料、ミネラル油、ホスホグリセリド、コラーゲン、ゼラチン、及びシリコーンベースの材料を含み得る。

【0169】

医薬組成物は、吸入を介して投与されるエアロゾル製剤であってもよい。このようなエアロゾル製剤は、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、及び窒素等の加圧された許容される推進剤に設置することができる。また、それらは、ネプライザー又は噴霧器などの非加圧製剤用の医薬品として製剤化されてもよい。

10

【0170】

さらに、医薬組成物は、坐剤であってもよい。腔投与に適した製剤は、活性成分に加えて、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、又はスプレー製剤として存在してもよく、そのような担体は当技術分野で適切であることが知られている。

【0171】

経口投与用固形製剤

経口使用のための製剤は、非毒性の薬剤学的に許容される賦形剤との混合物中に活性成分を含む粒子を含み、そのような製剤は当業者に知られている（例えば、U.S. Patent No s.: 5,817,307, 5,824,300, 5,830,456, 5,846,526, 5,882,640, 5,910,304, 6,036,949,

20

6,036,949, 6,372,218。これらは本明細書に組み込まれる。）。賦形剤は、例えば、不活性希釈剤又は充填剤（例えば、ショ糖、ソルビトール、砂糖、マンニトール、微結晶セルロース、ポテトスターーチを含む澱粉、炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、又はリン酸ナトリウム）、造粒・崩壊剤（例えば、微結晶セルロースを含むセルロース誘導体、ポテトスターーチを含む澱粉、クロスカルメロースナトリウム、アルギネット類又はアルギン酸）、結合剤（例えば、ショ糖、グルコース、ソルビトール、アカシア、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、澱粉、プレゼラチン化澱粉、微結晶セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチセルロース、ポリビニルピロリドン、又はポリエチレングリコール）、及び潤滑剤、滑剤、付着防止剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、水添植物油、又はタルク）、及びアンチケーリング剤（例えば、コロイダル二酸化ケイ素、微結晶セルロース、リン酸三カルシウム、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム、フェロシアン化カルシウム、リン酸カルシウム、ケイ酸ナトリウム、コロイダル二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、三ケイ酸マグネシウム、タルカムパウダー、アルミニノケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムカリウム、アルミニノケイ酸カルシウム、ベントナイト、ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸、ポリジメチルシロキサン）であってもよい。他の薬学的に許容される賦形剤は、着色剤、香料、可塑剤、腐植剤、及び緩衝剤であり得る。いくつかの実施形態では、賦形剤（例えば、香料）は、組成物と共に包装される。いくつかの実施形態では、賦形剤（例えば、香料）は、組成物とは別に包装される（例えば、投与前に組成物と組み合わされる）。

30

【0172】

本発明の固体組成物は、組成物を望ましくない化学変化（例えば、活性物質の放出前の化学的分解）から保護するように適合されたコーティングを含んでもよい。コーティングは、Remington (The Science and Practice of Pharmacy, (22nd ed.) ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Philadelphia, PA) に記載されているのと同様の方法で固体投与形態に適用されてもよい。

40

【0173】

上記成分を用いて、従来の方法で、例えば、ミキサー、流動層装置、溶融凝固装置、口

50

ーター造粒機、押出/球状化装置、又は噴霧乾燥装置等を用いて、粉体、顆粒を調製してもよい。

【0174】

治療方法

本発明は、例えば、経口許容可能な処方の医薬組成物であって、治療上有効な量のセピアプテリン又はその製薬学的に許容可能な塩及び/又は共結晶、例えば、及び10%未満の抗酸化剤を含むことによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容される担体中に分散された顆粒状の製剤であり、例えば、組成物は、水、又は他の投与ビヒクルに混合され得、且つ患者によって摂取され得る（例えば、5分から10分の間に）。本発明で使用するための好適な製剤は、Remington (The Science and Practice of Pharmacy, (22nd ed.) ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Philadelphia, PA) に記載されている。活性成分と相容れない場合を除き、医薬組成物中の任意の従来の担体の使用が企図される。さらに、動物（例えば、ヒト）投与のために、調製物は、規制機関によって要求されるように、無菌性、高温性、一般的な安全性及び純度の基準を満たすべきであることが理解される。

10

【0175】

患者に投与される本発明の組成物の実際の投与量は、体重、状態の重症度、治療される疾患の種類、以前の治療的介入又は同時治療的介入、患者のイディオパシー、及び投与経路等の物理的及び生理学的要因によって決定され得る。投与量及び投与経路に応じて、好みしい投与量及び/又は有効量の投与回数は、対象の反応に応じて変化する。投与の責任者は、いかなる場合でも、組成物中の有効成分の濃度及び個々の対象に対する適切な投与量を決定し得る。

20

【0176】

いくつかの実施形態では、患者は、2.5mg/kg/日、5mg/kg/日、10mg/kg/日、20mg/kg/日、40mg/kg/日、60mg/kg/日、又は80mg/kg/日のセピアプテリン、又はその塩及び/又は共結晶を受ける。患者は、セピアプテリン、又はその製薬学的に許容される塩及び/又は共結晶を含む医薬組成物を、治療の間、1日1回、1日2回、又は1日3回、受けることができる。いくつかの実施形態では、患者は、BH4サプリメント（BH4を服用している場合）を除き、BH4関連疾患に対する他の現在の薬剤（例えば、処方されたL-ドバ/カルビドバ、5HTP、メラトニン、MAO阻害剤、及びドバミン受容体アゴニスト）を継続する。患者は、葉酸合成を阻害することが知られている薬物（例えば、メトトレキサート、ペメトレキセド、トリメトレキサートなど）の服用を許可されなくてもよい。

30

【0177】

いくつかの実施形態では、試験開始前にBH4療法を受けている患者は、本発明の医薬組成物を投与する前のスクリーニング中に「ウォッシュアウト」期間を設ける。患者は、蛋白質及びフェニルアラニン（Phe）の摂取に関して、一貫した食事を維持するように指示されてもよい。食事記録を、資格のある栄養士によってレビューしてもよい。3日間の総Phe濃度を、栄養士によって計算、記録してもよい。

【0178】

いくつかの実施形態では、BH4を服用している患者は、BH4の投与を中止する（即ち、BH4ウォッシュアウト）。Phe濃度のための血液サンプルを、本発明の医薬組成物による治療の7日前、5日前、3日前、及び1日前のBH4ウォッシュアウト期間中に、又はBH4ウォッシュアウト中の任意の時点で血中Phe濃度が $>360 \mu\text{mol/L}$ になるまで得てもよい。いくつかの実施形態では、投与前の血液サンプルは、セピアプテプリン、Phe、BH4、及びチロシン（Tyr）について試験される。

40

【0179】

製剤の生産方法

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、1つ以上の賦形剤、例えば、分散剤、及び1つ以上のアンチケーキング剤とともに、セピアプテリン又はその製薬学的に許容される塩及び/又は共結晶、及び抗酸化剤を混合することによって生産され得る。いくつ

50

かの実施形態では、組成物の各成分は、混合する前に、サイズ排除フィルター（例えば、200 μm以下 のポアを有するフィルター）を通過させる。いくつかの実施形態では、アンチケーリング剤は、組成物の各成分（例えば、セピアブテリン、又はその製薬学的に許容される塩及び/又は共結晶、分散剤、及び抗酸化剤）を添加する前に一緒に混合される。

【0180】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は以下の工程で製造される。(a)少なくとも1つのアンチケーリング剤をサイズ排除フィルター（例えば、200 μm未満のポアを有するフィルター）に通す工程、(b)少なくとも1つのアンチケーリング剤とともに、セピアクテブリン、又は製薬学的に許容される塩及び/又はその共結晶、抗酸化剤、及び任意に分散剤を組み合わせる工程（例えば、ブレンダーで混合することによって）、及び(c)工程bの組み合わせをサイズ排除フィルタ（例えば、150 μm未満のポアを有するフィルタ）に通過させる工程。

10

【0181】

いくつかの実施形態では、工程aの少なくとも1つのアンチケーリング剤は、サイズ排除フィルタを通過させる前に一緒に混合された2つ以上のアンチケーリング剤（例えば、2つのアンチケーリング剤）を含む。

【実施例】

【0182】

本明細書では本発明の特定の特徴を例示し説明してきたが、当業者は多くの修正、置換、変更、及び等価物を理解し得る。従って、添付の特許請求の範囲は、本発明の真の精神の範囲内に入る全てのそのような修正及び変更をカバーするように意図されていることが理解される。そのため、以下の実施例は本発明の様々な態様を教示するために提供される。これらの実施例は本発明の態様の個々の実施形態を表し、そして当業者は本発明の態様を等しく教示するために追加の実施例が生成され得ることを認識するであろう。

20

【0183】

実施例1：セピアブテリン及び抗酸化剤を含む医薬組成物の調製

セピアブテリン及び総重量の10%未満の抗酸化剤を含む医薬組成物の製造に関するプロセスは次のとおりである。

1 セピアブテリン(0.34kg)、アスコルビン酸(0.071kg)、微結晶セルロース(0.85kg)、クロスカルメロースナトリウム(0.14kg)、及びコロイダルニ酸化ケイ素(0.085kg)を140メッシュスクリーンを通して個別に篩いにかけた。

30

2 コロイダルニ酸化ケイ素を微結晶セルロースと混合し、混合された材料を80メッシュスクリーンに通した。

3 ステップ2のスクリーニングされた材料をVブレンダーに充填した。

4 フィルター処理したクロスカルメロース、アスコルビン酸、セピアブテリンをVブレンダーに添加した。

5 Vブレンダーの内容物を少なくとも10分間混合した。

6 混合物を140メッシュのスクリーンを通して篩いにかけた。

7 混合物を-20 で保存した。

【0184】

実施例2：セピアブテリン及び抗酸化剤を含む医薬組成物の調製

実施例1で調製した組成物（セピアブテリン180mg/kg）を、セピアブテリン濃度が58.3mg/mlとなるのに十分な量のMedisca^(R) oral mix（水中にグリセリン2.5%（w/w）、スクロース27%（w/w））に添加した。

40

【0185】

実施例3：本発明の医薬組成物のin vivoでの薬物動態解析

合計18匹のCD-1マウスを、以下に要約されるように2群にわけた。各試験品は、1用量レベル（180mg/kg）で評価した。各群の全ての動物に、試験品又は対照品の1用量レベルを単回経口（PO）投与した。投与量（mg/kg）は、動物の体重に基づいて計算した。各群には9匹の雄マウスが含まれる。グループ1には、滅菌水300mL中にメタ重亜硫酸ナトリウム7

50

50mg、クエン酸ナトリウム639mg、無水クエン酸2.69g、アスコルビン酸750mgを含むクエン酸バッファー溶液にセピアプテリンを加えて投与した。その後、カルボキシメチルセルロース1.5gを加え、溶解するまで攪拌した。バッファーにセピアプテリン(180mg/kg)を添加し、濃度を27mg/mlにした。グループ1のマウスには、6.67mL/kgの投与量で投与した。グループ2には、実施例2で調製した製剤を投与した。グループ2のマウスには3.086mL/kgの用量を投与した。

【0186】

投与前に全ての動物の体重を測定した。1日目の強制経口投与によって、単回経口(P0)用量を投与した。用量はmg/kgベースで投与した。投与前に動物を絶食させなかった。

【0187】

血液サンプルをK₂EDTAチューブに採取し、光から保護されたウェットアイス上に保存した。血液を回収から30分以内に遠心分離(5で35000rpm)することで血漿を取得した。血漿サンプルは、水中の10%アスコルビン酸と共にチューブに入れた。0.1mLの血漿ごとに、11.1μLの10%アスコルビン酸を添加した。血漿チューブには、各サンプルから0.3mLの血漿が得られると仮定して、33.3μLの10%アスコルビン酸をあらかじめ充填した。血漿サンプルが0.3mLよりも少なかった場合は、添加量を調整して記録した(即ち、水10mLごとに1gのアスコルビン酸を添加する)。全てのサンプルを別々の96ウェルプレート(マトリックスチューブ)に移し、分析のために発送するまで-80で保存した。

【0188】

マウス組織中のセピアプテリンを逆相HPLCと蛍光及び電気化学的検出をそれぞれ組み合わせて分析した。サンプル中の分析物は、アスコルビン酸、ジチオエリスリトール(DTE)、及びジエチレントリアミンペンタ酢酸(DETAPAC)を添加して安定化した。サンプル調製は、安定化剤を含む過塩素酸中で蛋白質を沈殿させ、遠心分離後に透明な上清を回収することで行った。

【0189】

セピアプテリンのクロマトグラフィー：分離は、Phenomenex SphereClone 5 μm ODS(1) 250 x 4.6 mm LCカラムを使用し、分析中は35に維持して行った。分離は、25 mMリン酸カリウムバッファー、pH 4.0、17.5%メタノールを1.0 mL/minの流速で使用して、均一濃度で行った。セピアプテリンは、その自然蛍光(Ex 425 nm; Em 530 nm)を用いて検出した。検出下限はカラム上で150 fmol、直線性は少なくとも20 pmolに維持される。

【0190】

各サンプルを2つに分割し、連続した日に分析した。希釈により調整を行った。生データ及び調整済みデータの両方の個別データ、及び平均血漿濃度(nM)を、図1の各グループ及びタイムポイントについて報告した。図2に示すように、血漿中のセピアプテリンの濃度は、クエン酸バッファー中のセピアプテリン製剤よりも、実施例2の製剤の方が大きかった。

【0191】

実施例4：本発明の医薬組成物によって生成されるBH4レベルの測定

動物に試験品であるセピアプテリン又はBH4を20、60又は180mg/kgの用量レベルで投与した。血液、肝臓、腎臓、及び尿サンプル(可能な場合)を、投与日の0時間後(投与前、対照のみ)、0.5時間後、1時間後、2時間後、4時間後、及び8時間後の3匹の動物/タイムポイント/グループから採取した。サンプルは、セピアプテリン又はBH4(血漿中では定量化しない)についてアッセイし、ノンコンパートメント薬物動態分析を行った。各マトリックスにおける選択された薬物動態パラメータの要約を図3に示す。

【0192】

薬物動態評価の結果、セピアプテリンの血漿中濃度の最大値は投与30分後又は2時間後に観察され、低用量及び中用量では投与8時間後に二次的な吸収ピークが認められた。セピアプテリンは投与30分後にのみ肝臓及び腎臓で検出され、中用量又は高用量では肝臓でのみ検出された。尿中では、セピアプテリン投与後、セピアプテリンCmaxは中用量及び高用量群で投与30分後、低用量群では最後のタイムポイントで観察され、少なくとも1つの

10

20

30

40

50

サンプルが得られた最後のタイムポイントまで観察された。セピアブテリン曝露は、分析したマトリックスの中では尿中が最も高く、各尿、肝臓、腎臓では全用量範囲にわたって用量に比例しない程度に増加していた。血漿中のセピアブテリンの循環曝露は、非線形動態を示し、全用量範囲において用量比例よりも大幅に大きいことが示されたことから、投与量の増加に伴う血漿中の飽和動態、組織中のセピアブテリンの低分布、尿を介した高レベルの排泄の可能性が示唆された。

【0193】

BH4の肝臓と腎臓のCmaxは典型的には投与後30分から2時間、尿中では2時間から8時間の間に観察され、投与量や治療法との関係はなかったある用量レベルでは、肝臓のBH4のCmaxはセピアブテリン投与でBH4単独よりも約2~4倍高く、腎臓では高用量のセピアブテリン投与で約2倍高くなった以外は、どちらの投与でも同じような結果であった。個々のばらつきが大きく、尿中のサンプリングが少ないため、両方の治療後のBH4の尿曝露について明確な結論は得られなかった。セピアブテリン又はBH4投与後、腎臓、肝臓、尿中のBH4曝露は投与量の増加に伴って減少し、これらのマトリックスにおける非線形なBH4動態が示唆された。見かけのBH4の排泄半減期は、いずれの治療後の中用量でも腎臓で2.5時間であった。

10

【0194】

実施例5：本発明の医薬組成物のヒトにおけるin vivoでの評価

第1/2相、非盲検、無作為化パラレルアーム、患者内投与量滴定試験を、高フェニルアラニン血症を有する成人及び青年期の原発性テトラヒドロビオブテリン欠損者における実施例2の製剤の安全性、薬物動態、及び予備的有効性を評価するために使用できる。

20

【0195】

研究に同意した後、対象は、病歴／手術歴、人口統計、バイタルサイン、ECG、身体検査、臨床検査（化学検査、血液検査、尿検査）を含むスクリーニング検査を受ける。スクリーニング時に血中Phe濃度を測定し、スクリーニング時に得られたPhe濃度が過去3回の値を反映していることを示すために、直近の過去3回のPhe濃度と比較する。スクリーニング検査に基づいて適格性を有する対象はBH4ウォッシュアウト期間に進む。

【0196】

BH4 [Kuvan^(R) (サブロブテリン二塩酸塩)]を服用している適格な対象は、BH4のウォッシュアウト期間中に薬を中止し、試験期間中はこの薬を中止したままとする。対象には一貫した食事（蛋白質とPheの摂取量に関して）を維持するように指示し、BH4ウォッシュアウト期間中及び研究期間中は3日間の食事記録を収集する。BH4ウォッシュアウト期間中の-7日目、-5日目、-3日目、-1日目には、Phe濃度を測定するために血液を採取する。7日間のBH4ウォッシュアウト中のいずれかの時点でPhe濃度が360 μmol/L以上であれば、対象は本試験の無作為化の適格となる。7日間のBH4ウォッシュアウト中にPhe濃度が360 μmol/L以上にならなかった対象は試験に参加する適格性がない。

30

【0197】

対象は、合計14日間（即ち、3~4日間のウォッシュアウトによって区切られた2つの7日間の治療期間）、セピアブテリンによる治療を受ける。対象は、2つのコホートのうちの1つに無作為に割り付けられ、各コホートは、対象内滴定を介して実施例2の製剤の2つの用量レベルを評価する。

40

【0198】

コホート1では、第1期に2.5mg/kg/日を7日間投与し、3~4日間のウォッシュアウト期間を経て、第2期に10mg/kg/日を7日間投与する（総投与日数14日間）。

【0199】

コホート2では、第1期では5mg/kg/日を7日間投与し、3~4日間のウォッシュアウト期間を経て、第2期では20mg/kg/日を7日間投与する（総投与日数14日間）。

【0200】

対象は、第2期の間、対象内投与量の增量の基準を満たしている場合にのみ、投与量の增量を受けることができる。

50

【0201】

試験期間中、対象はBH4サプリメント (BH4を服用していた場合) を除き、PBDに対する他の現在の薬物療法 (処方されるL-ドパ/カルビドパ、5HTP、メラトニン、MAO阻害剤、ドーパミン受容体作動薬を含む) を継続し、治療を最適化するためにPBDの標準治療法に従って臨床的にモニタリングを行う。

【0202】

安全性及び忍容性は、主に有害事象(AEs)、バイタルサイン、及び化学検査、血液検査、尿検査、身体検査、12針心電図(ECG)などの臨床検査値によって評価する。予備的な有効性は、血漿中Phe濃度の低下により評価する。その他の副次的評価として、全血セロトニン、血清プロラクチン及びBH4、尿中セピアブテリン、BH4及びネオテリンを含む。

10

【0203】

血液サンプルを採取し、セピアブテリンの薬物動態及び血清BH4、Phe及びTyrへの影響を、各用量レベルの以下のタイムポイントで特徴付ける。1日目の投与前(投与30分以内)、+0.5時間(±3分)、+1時間(±5分)、+2時間(±6分)、+4時間(±20分)、+6時間(±30分)、+12時間(±60分、1日目夜投与前)、及び試験薬の初回投与後+24時間(±2時間、2日目朝投与前)、及び7日目(試験薬の最後の投与前)。

【0204】

対象は、実施例2の製剤による治療を停止するための基準を満たさない限り、合計14日間(即ち、3~4日間のウォッシュアウトによって区切られた2つの7日間の治療期間)、実施例2の製剤による治療を受ける。

20

【0205】

実施例6：セピアブテリンの塩及び/又は共結晶の調製

セピアブテリンと塩酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ニコチン酸、硫酸、リン酸、マロン酸、L-酒石酸、フマル酸、ゲンチシン酸、グリコール酸の塩及び/又は共結晶は、セピアブテリンのフリーベースと酸をアセトン/水(9/1、v/v)又はメタノール中で2~17日間スラリー化して製造した。

【0206】

得られた塩及び/又は共結晶を、DSC、TGA、HPLC、IR、及びXRPDにより分析した。結果は、以下の表19にまとめられている。IRスペクトルを図4~16に示す。

30

【0207】

【表19】

表19. セピアブテリンの塩及び/又は共結晶分析の概要

塩	重量 (mg)	TGA 重量損失 (%)	DSC 吸熱 (°C, オンセット)	純度(%)	モル比 (FB: 酸)	残留溶媒
HCl 塩	190.9	3.6	218.3	93.94	1:1.3	無視可能なアセトン
メタンスルホン酸	188.0	4.23	182.3	91.14	1:1.0	無視可能な MeOH
ニコチン酸	246.0	1.27	220.4	97.16	1:0.9	なし
トルエンスルホン酸	256.4	0.5	190.3, 262.9	96.84	1:1.0	なし
ベンゼンスルホン酸	173.3	1.54	192.7, 206.2	90.20	1:1.0	無視可能な MeOH
硫酸	227.5	2.6	196.5	97.33	1:0.6	なし
リン酸塩	235.8	11.2	144.0, 206.8	96.75	1: 1.1	なし
マロン酸	95.8	3.83	175.1	99.45	TBD	なし
L-酒石酸塩	232.2	1.14	156.5, 174.6	99.75	1: 1.0	無視可能なアセトン
フマル酸	217.3	4.81	77.3, 132.8, 190.1	99.46	1: 0.6	無視可能なアセトン
ゲンチセート	98.1	6.92	83.2, 133.8, 149.0	94.35	1: 0.5	なし
グリコール酸	135.4	20.15	79.3, 90.0, 132.3, 151.6	99.19	1: 0.3	なし

FB=フリーベース

40

【0208】

実施例7：セピアブテリンの塩及び/又は共結晶の安定性解析

50

調製した塩及び/又は共結晶の安定性を、25 及び相対湿度60%の環境下及び40 及び相対湿度75%の環境下で1週間後に分析した。結果は以下の表20にまとめられている。驚くべきことに、試験した全ての塩及び/又は共結晶のうち、リン酸塩及び/又は共結晶、酒石酸塩及び/又は共結晶、ニコチニ酸塩及び/又は共結晶は、他の塩及び/又は共結晶よりも顕著に安定であった。リン酸塩、酒石酸塩、又はニコチニ酸塩及び/又は共結晶のいずれも、安定性試験中に形態変化を起こしておらず、それぞれが試験の2週間にわたって97%以上の純度を保持していた。実際、酒石酸塩とニコチニ酸塩は両方とも99%以上の純度を保持していた。

【0209】

【表20】

表20. 安定性検討結果のまとめ

塩	タイム ポイント	コンディション	形態変化	純度 (領域%)	純度 vs. 初期 (%)
リン酸	初期	NA	NA	96.75	NA
	1週間	25 °C/60 %RH	No	95.35	98.6
		40 °C/75 %RH	No	95.91	99.1
	2週間	25 °C/60 %RH	No	95.87	99.1
		40 °C/75 %RH	No	94.50	97.7
L-酒石酸	初期	NA	NA	99.75	NA
	1週間	25 °C/60 %RH	No	98.61	99.9
		40 °C/75 %RH	No	99.06	99.3
	2週間	25 °C/60 %RH	No	99.39	99.6
		40 °C/75 %RH	No	99.00	99.3
グリコール酸	初期	NA	NA	99.19	NA
	1週間	25 °C/60 %RH	グリコール酸とフリーベース	98.93	99.7
		40 °C/75 %RH	グリコール酸とフリーベース	98.54	99.3
	2週間	25 °C/60 %RH	グリコール酸とフリーベース	98.86	99.7
		40 °C/75 %RH	グリコール酸とフリーベース	98.52	99.3
フマル酸	初期	NA	NA	99.46	NA
	1週間	25 °C/60 %RH	No	99.39	99.9
		40 °C/75 %RH	No	99.15	99.7
	2週間	25 °C/60 %RH	フマル酸とフリーベース	99.25	99.7
		40 °C/75 %RH	フマル酸とフリーベース	98.98	99.5
ゲンチセート	初期	NA	NA	94.35	NA
	1週間	25 °C/60 %RH	ゲンチセートとフリーベース	97.66	103.5
		40 °C/75 %RH	ゲンチセートとフリーベース	96.89	102.7
	2週間	25 °C/60 %RH	ゲンチセートとフリーベース	97.00	102.8
		40 °C/75 %RH	ゲンチセートとフリーベース	93.37	102.1
マロン酸	初期	NA	NA	99.45	NA
	1週間	25 °C/60 %RH	マロン酸とフリーベース	99.39	99.9
		40 °C/75 %RH	マロン酸とフリーベース	99.14	99.7
	2週間	25 °C/60 %RH	マロン酸とフリーベース	99.23	99.8
		40 °C/75 %RH	マロン酸とフリーベース	97.81	98.3
HCl	初期	NA	NA	93.94	NA
	1週間	25 °C/60 %RH	No	97.19	103.5
		40 °C/75 %RH	No	89.25	95.0
	2週間	25 °C/60 %RH	No	91.84	97.8
		40 °C/75 %RH	No	84.16	89.6
メタンスルホン酸	初期	NA	NA	91.14	NA
	1週間	25 °C/60 %RH	No	95.26	104.5
		40 °C/75 %RH	No	88.68	97.3
	2週間	25 °C/60 %RH	No	91.95	100.9
		40 °C/75 %RH	No	85.97	94.3
ニコチニ酸	初期	NA	NA	97.16	NA
	1週間	25 °C/60 %RH	No	97.43	100.3
		40 °C/75 %RH	No	97.30	100.2
	2週間	25 °C/60 %RH	No	97.45	100.3
		40 °C/75 %RH	No	97.41	100.3

10

20

30

40

塩	タイム ポイント	コンディション	形態変化	純度 (領域%)	純度 vs. 初期 (%)
トルエンスルホン酸	初期	NA	NA	96.84	NA
	1週間	25 °C/60 %RH	No	94.19	97.3
		40 °C/75 %RH	No	89.11	92.0
	2週間	25 °C/60 %RH	No	91.40	94.4
		40 °C/75 %RH	No	88.12	91.0
ベンゼンスルホン酸	初期	NA	NA	90.20	NA
	1週間	25 °C/60 %RH	No	90.68	100.5
		40 °C/75 %RH	No	82.63	91.6
	2週間	25 °C/60 %RH	No	86.37	95.8
		40 °C/75 %RH	No	82.65	91.6
硫酸	初期	NA	NA	97.33	NA
	1週間	25 °C/60 %RH	No	95.22	97.8
		40 °C/75 %RH	No	89.44	91.9
	2週間	25 °C/60 %RH	No	93.46	96.0
		40 °C/75 %RH	No	88.20	90.6

NA=非適用; RH=相対湿度

【0210】

実施例8：各種セピアプテリン塩及び/又は共結晶の溶解性と不均化

セピアプテリンのニコチン酸塩、リン酸塩、L-酒石酸塩、フマル酸塩及び/又は共結晶について、水中及びMedisca Oral Mixでの動的溶解性を評価した。粉末X線回折(XRPD)を形態変化/不均化を確認するために残留固体物について実施した。固体物を~7 mg/ml(フリーベースで計算)の目標濃度でメディアに懸濁した。懸濁液をローリングインキュベーターで25rpmで1、4、及び24時間攪拌した。各タイムポイントで、懸濁液の1mLをピペットイングし、10000rpm(2分間)で遠心分離し、0.45 μmの膜を介してろ過し、HPLC溶解性とpHテストのための上清を得、残留固体物をXRPDによって分析した。溶解性の結果を表21-24にまとめた。

【0211】

【表21】

表21. ニコチン酸塩及び/又は共結晶の溶解性の概要

メディア	タイムポイント(hr)	温度 (°C)	溶解性 (mg/mL)*	純度 (領域%) [#]	所見	形態変化	pH
水	1	RT	1.5	98.97	濁り	Yes	2.1
	4		2.3	99.04	濁り	Yes	2.1
	24		1.8	96.54	濁り	Yes	2.1
Medisca Oral Mix	1	RT	2.6	99.76	濁り	Yes	3.1
	4		3.1	99.60	濁り	Yes	3.1
	24		3.5	97.00	濁り	Yes	3.1

*: フリーベースを使用して計算

[#]: 溶解度測定のために塩試料を過剰に投与したため、上清に不純物が多く含まれている可能性があるため、純度データは参考値である。

【0212】

10

20

30

40

【表22】

表22. リン酸塩及び／又は共結晶の溶解性の概要

メディア	タイムポ イント(hr)	温度 (°C)	溶解性 (mg/mL)*	純度 (領域%)*	所見	形態変化	pH
水	1	RT	1.7	89.92	濁り	Yes	2.1
	4		2.0	89.52	濁り	Yes	2.1
	24		1.9	82.64	濁り	Yes	2.1
Medisca Oral Mix	1	RT	2.5	99.23	濁り	Yes**	3.1
	4		3.2	98.95	濁り	Yes**	3.1
	24		2.1	87.63	濁り	Yes**	3.1

*: フリーベースを使用して計算

**: 低結晶化度

*: 溶解度測定のために塩試料を過剰に投与したため、上清に不純物が多く含まれている可能性があるため、純度データは参考値である。

【0213】

【表23】

表23. L-酒石酸塩及び／又は共結晶の溶解性の概要

メディア	タイムポ イント(hr)	温度. (°C)	溶解性 (mg/mL)*	純度 (領域%)*	所見	形態変化	pH
水	1	RT	1.6	99.34	濁り	Yes	2.5
	4		1.8	99.07	濁り	Yes	2.5
	24		1.8	95.61	濁り	Yes	2.5
Medisca Oral Mix	1	RT	2.0	99.68	濁り	Yes	3.3
	4		2.5	99.54	濁り	Yes	3.3
	24		3.2	95.67	濁り	Yes	3.3

*: フリーベースを使用して計算

*: 溶解度測定のために塩試料を過剰に投与したため、上清に不純物が多く含まれている可能性があるため、純度データは参考値である。

【0214】

10

20

30

【表24】

表24. フマル酸塩及び/又は共結晶の溶解性の概要

メディア	タイムポ イント(hr)	温度. (°C)	溶解性 (mg/mL)*	純度 (領域%)*	所見	形態変化	pH
水	1	RT	1.2	98.39	濁り	No	3.1
	4		1.4	98.19	濁り	No	3.1
	24		1.5	95.43	濁り	No	3.1
Medisca Oral Mix	1	RT	2.2	99.74	濁り	No**	4.0
	4		3.1	99.60	濁り	No**	4.0
	24		2.9	96.54	濁り	No**	4.0

*: フリーベースを使用して計算

**: 低結晶化度

[#]: 溶解度測定のために塩試料を過剰に投与したため、上清に不純物が多く含まれている可能性があるため、純度データは参考値である。

10

20

30

【0215】

結果：ニコチン酸、リン酸、L-酒石酸のサンプルでは、水中及びMedisca Oral Mixで1時間後に残留固体物がフリーベースに変化した。フマル酸のサンプルでは、水中では残留固体物の形態変化は認められず、Medisca Oral Mixでは1時間後に残留固体物の結晶化度が低下した。驚くべきことに、12種類の異なる塩及び/又は共結晶の形態を調査したうち、フマル酸塩及び/又は共結晶は、実施例2の固体物安定性調査において高い安定性を有し、且つ不均化調査において不均化の証拠を示さないことが見出された唯一の塩及び/又は共結晶であった。

【0216】

他の形態

本明細書の開示は、詳細な説明と関連して記載されているが、その説明は、例示することを意図しており、添付の特許請求の範囲によって定義される本明細書の開示の範囲を限定するものではないことが理解されよう。他の側面、利点、及び変更は、以下の特許請求の範囲の範囲内である。

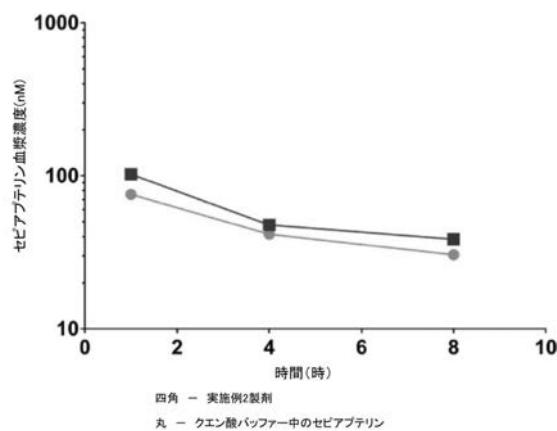
【図1】

図1

グループ番号	動物番号	プロトコルタイムポイント(時間)	ラン1 (セビアブテリン, nM)	ラン2 (セビアブテリン, nM)	ラン1 (セビアブテリン, nM)	ラン2 (セビアブテリン, nM)	平均 (セビアブテリン, nM)
			生データ		希釈調整		
1	1	1	39.9	43.5	46.6	50.7	45.6
1	2	1	62.4	59.1	72.7	68.9	70.8
1	3	1	89.3	95.3	104.2	111.1	107.7
1	4	4	34.6	38.6	40.3	45.1	42.7
1	5	4	32.7	29.8	38.1	34.8	36.5
1	6	4	39.3	38.4	45.8	44.8	45.3
1	7	8	8.3	10.4	9.6	12.1	10.9
1	8	8	42.8	43.0	49.9	50.2	50.1
2	10	1	71.7	72.9	83.7	85.0	84.4
2	11	1	109.9	108.8	128.2	126.9	127.6
2	12	1	81.0	81.7	94.4	95.3	94.9
2	13	4	18.3	20.4	21.4	23.8	22.6
2	14	4	65.4	64.9	76.3	75.8	76.0
2	15	4	37.2	39.1	43.3	45.6	44.5
2	16	8	18.6	19.0	21.7	22.2	22.0
2	17	8	20.5	19.6	23.9	22.9	23.4
2	18	8	59.6	60.8	69.5	70.9	70.2

【図2】

図2



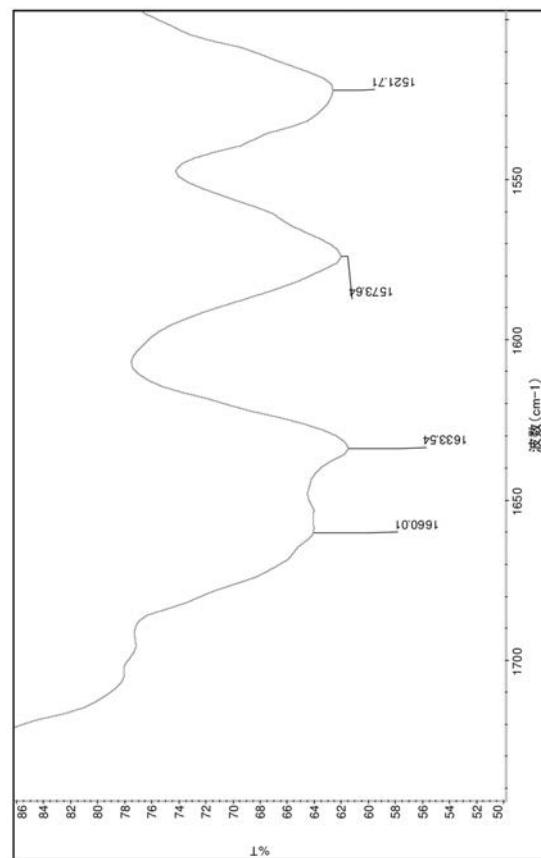
【図3】

図3

処理	グループ番号 (投与レベル)	分析物	BH4			セビアブテリン			
			腎臓	肝臓	尿	腎臓	肝臓	尿	血漿
BH4	1 (20 mg/kg)	マトリックス	T_{max} 1.00	1.00	4.00				
			C_{max} 3.42	2.36	385				
			T_{int} 8.00	8.00	8.00				
			C_{int} 0.426	1.59	252				
			$t_{1/2}$ NA	NA	NA				
			$AUC_{(0-t)}$ 8.83	14.9	2100				
BH4	2 (60 mg/kg)		T_{max} 1.00	1.00	4.00				
			C_{max} 8.55	4.89	1040				
			T_{int} 8.00	8.00	8.00				
			C_{int} 0.753	1.81	604				
			$t_{1/2}$ 2.50	NA	NA				
			$AUC_{(0-t)}$ 23.6	23.3	6060				
BH4	3 (180 mg/kg)		T_{max} 2.00	2.00	8.00				
			C_{max} 14.8	11.8	1400				
			T_{int} 8.00	8.00	8.00				
			C_{int} 1.81	2.47	1400				
			$t_{1/2}$ NA	NA	NA				
			$AUC_{(0-t)}$ 47.2	38.6	5980				
セビアブテリン	4 (20 mg/kg)		T_{max} 2.00	0.50	4.00				
			C_{max} 4.62	9.46	592	0.0980	171	9.29	
			T_{int} 8.00	8.00	8.00	0.50	8.00	8.00	
			C_{int} 0.964	1.92	470	0.0980	171	1.56	
			$t_{1/2}$ NA	NA	NA	NA	NA	NA	
			$AUC_{(0-t)}$ 20.5	32.9	3400	0.0245	1020	26.7	
セビアブテリン	5 (60 mg/kg)		T_{max} 0.50	2.00	2.00	0.50	0.50	0.50	
			C_{max} 9.72	13.8	830	0.281	0.271	312	28.8
			T_{int} 8.00	8.00	8.00	0.50	0.50	4.00	8.00
			C_{int} 1.34	2.48	89.9	0.281	0.271	171	6.28
			$t_{1/2}$ 2.47	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			$AUC_{(0-t)}$ 35.6	63.1	3530	0.0702	0.0678	706	85.9
セビアブテリン	6 (180 mg/kg)		T_{max} 1.00	2.00	2.00	0.50	0.50	0.50	
			C_{max} 31.5	26.6	1540	4.44	19.3	1120	439
			T_{int} 8.00	8.00	8.00	0.50	0.50	2.00	8.00
			C_{int} 3.13	4.12	144	4.44	19.3	364	24.3
			$t_{1/2}$ NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			$AUC_{(0-t)}$ 75.1	112	8110	1.11	4.83	1400	898

【図4】

図4



【図5】

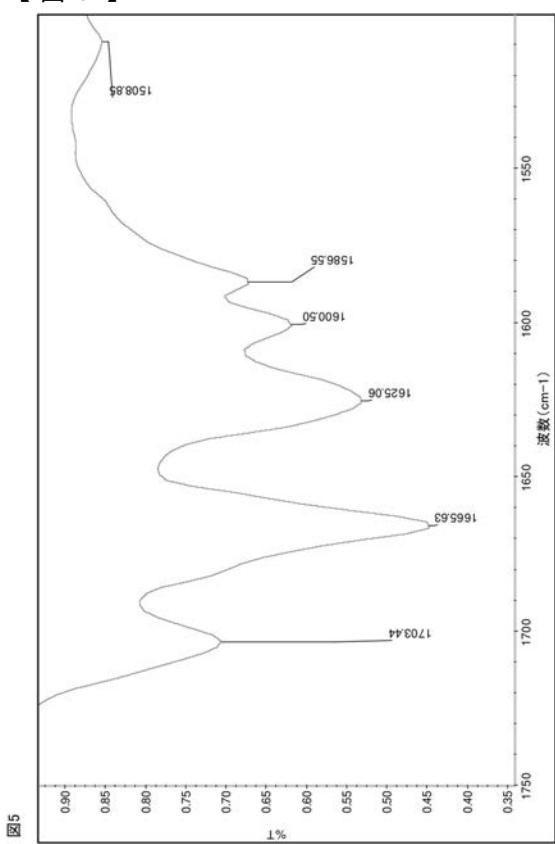


図5

【図6】

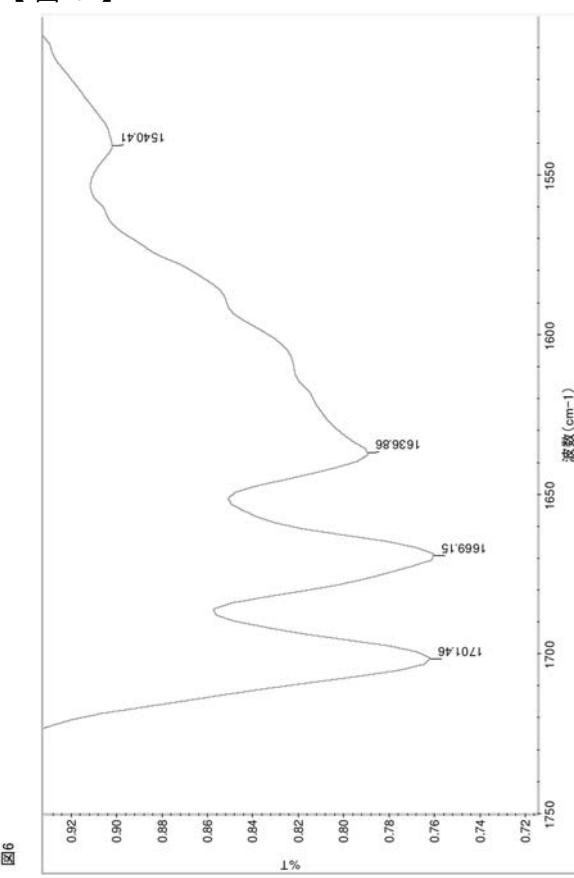


図6

【図7】

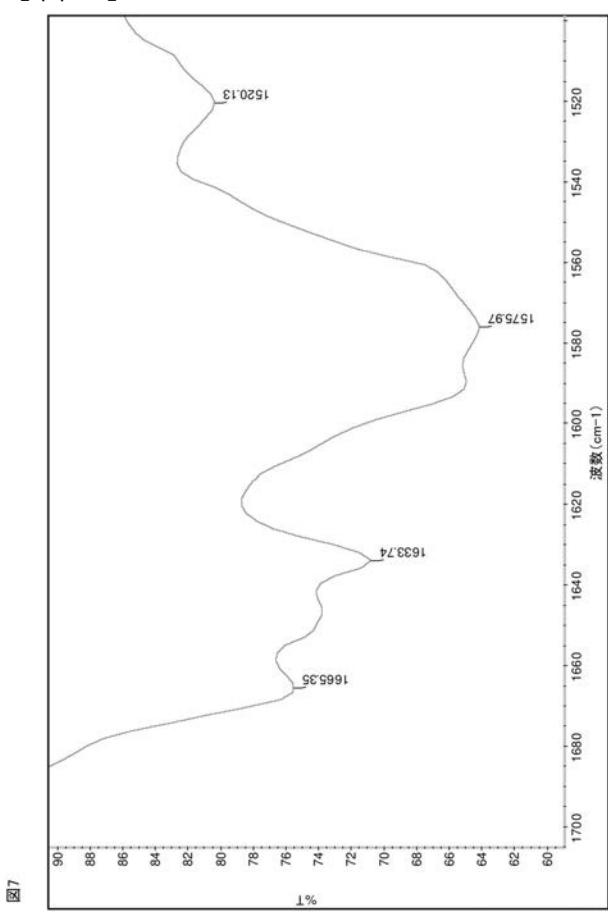


図7

【図8】

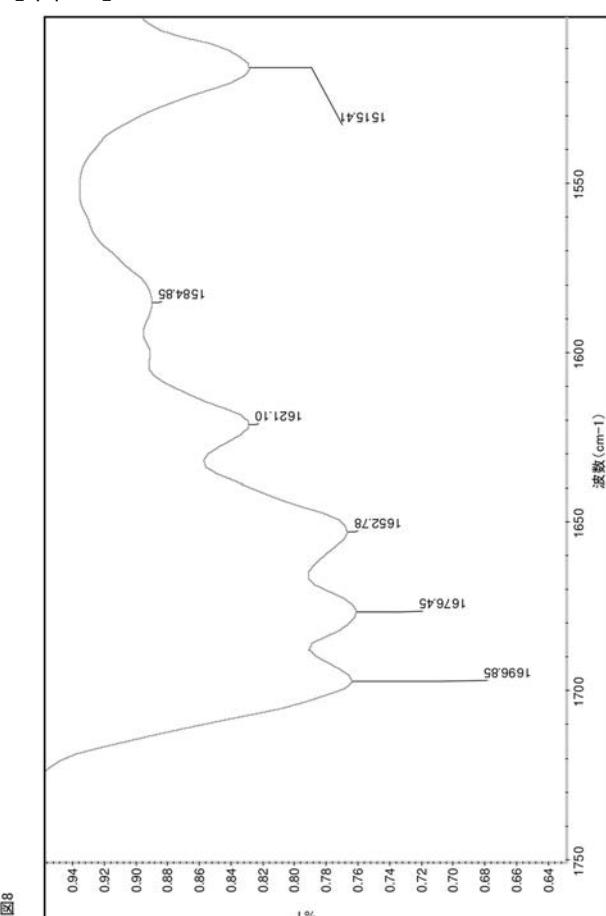
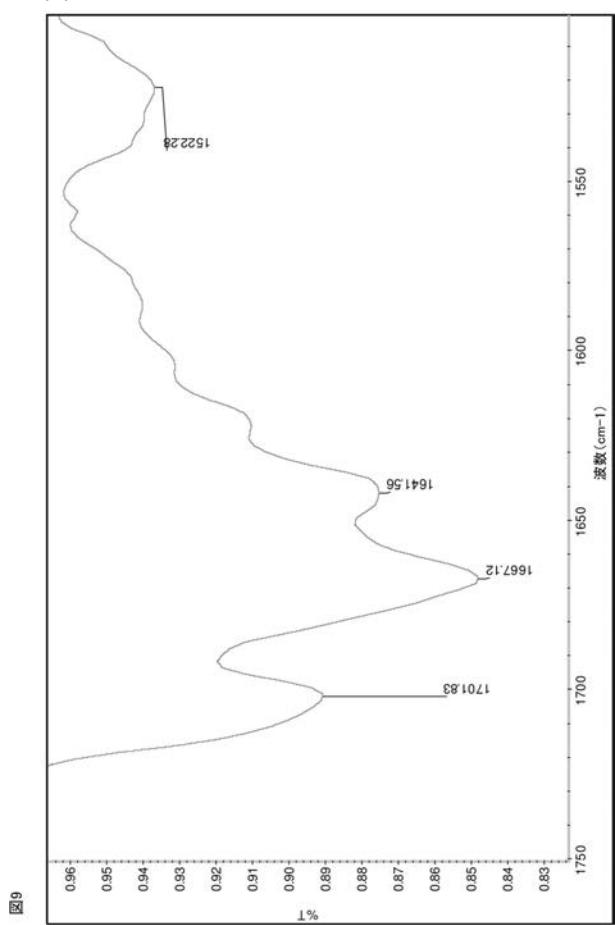
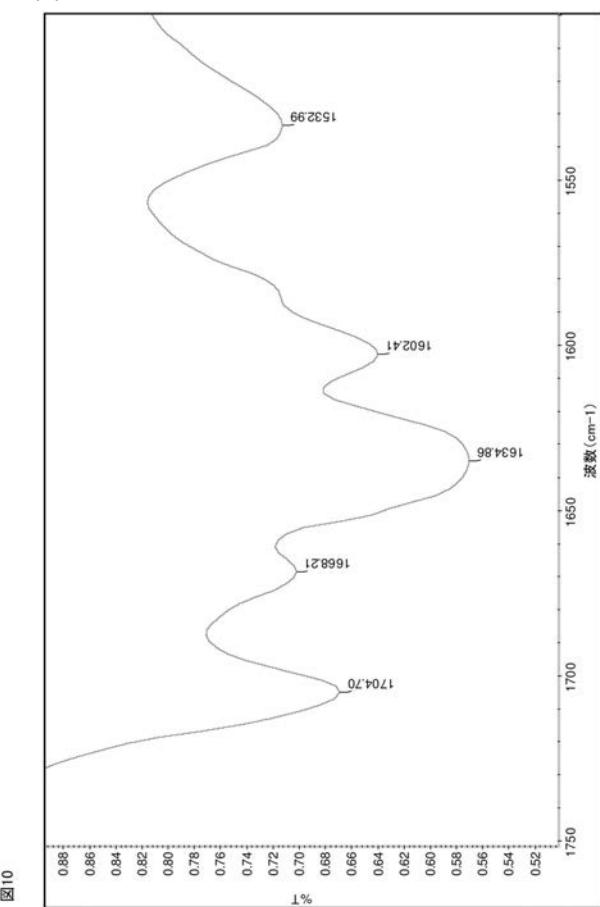


図8

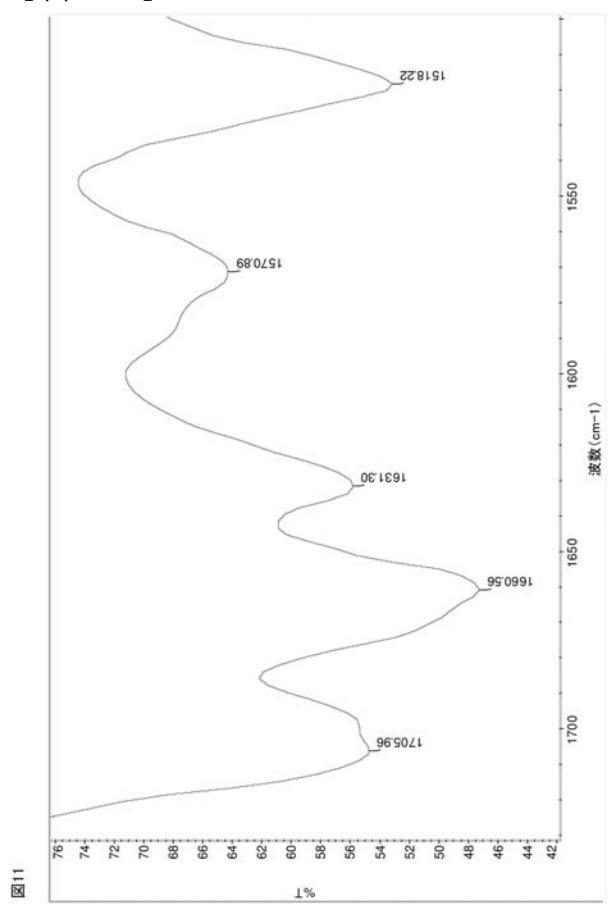
【图 6】



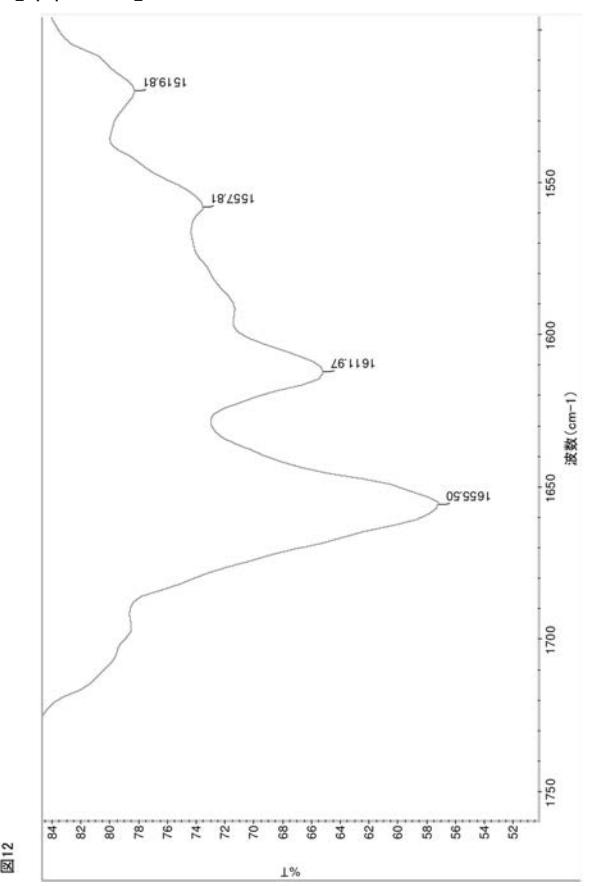
【图 10】



【图 11】



【图 12】



【図13】

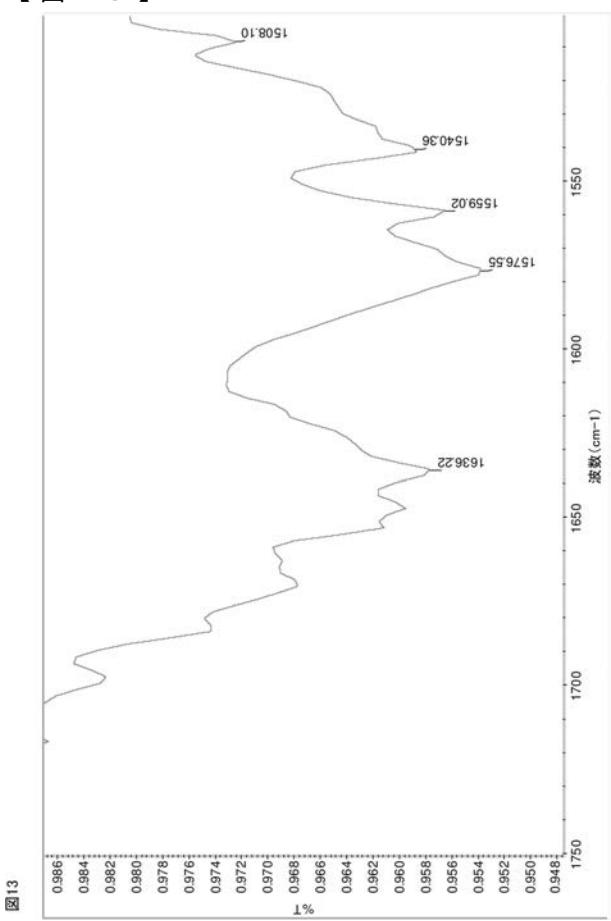


図13

【図14】

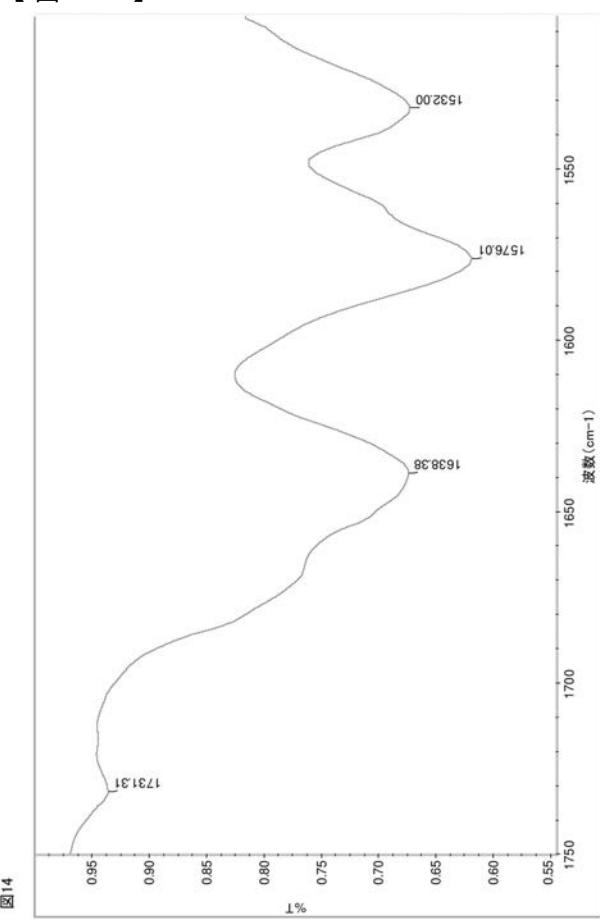


図14

【図15】

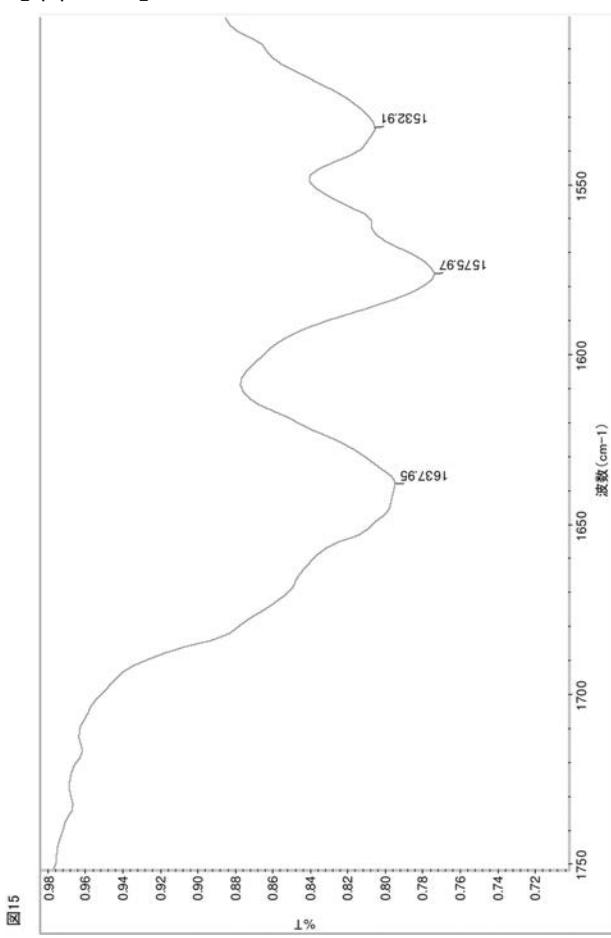


図15

【図16】

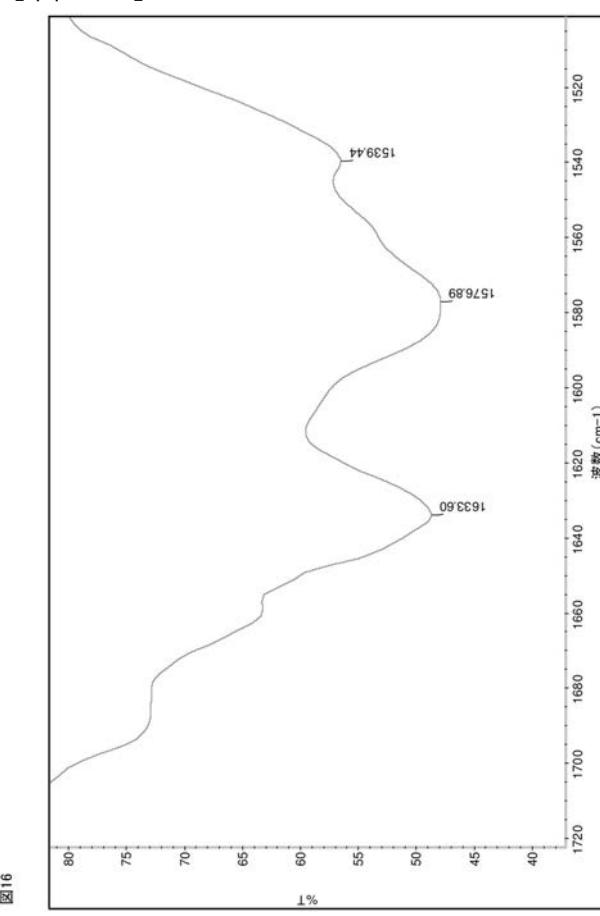


図16

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 18/49359																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/519; A61K 9/20 (2018.01) CPC - A61K 31/519; A61K 9/20																				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">US 2011/0144117 A1 (WIDMANN et al.) 16 June 2011 (16.06.2011) para [0011], [0021], [0028], [0030]-[0031], [0057], [0068]-[0069]</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1, 3/1, 4 2, 3/2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">US 8,003,126 B2 (JUNGLES et al.) 23 August 2011 (23.08.2011) col 2, ln 29-42; col 4, ln 42-65; col 5, ln 58-65</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">2, 3/2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">US 2013/0237543 A1 (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC.) 12 September 2013 (12.09.2013) Entire Document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">US 2008/0075666 A1 (DUDLEY, JR. et al.) 27 March 2008 (27.03.2008) Entire Document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">US 8,188,043 B2 (COOKE et al.) 29 May 2012 (29.05.2012) Entire Document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-4</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2011/0144117 A1 (WIDMANN et al.) 16 June 2011 (16.06.2011) para [0011], [0021], [0028], [0030]-[0031], [0057], [0068]-[0069]	1, 3/1, 4 2, 3/2	Y	US 8,003,126 B2 (JUNGLES et al.) 23 August 2011 (23.08.2011) col 2, ln 29-42; col 4, ln 42-65; col 5, ln 58-65	2, 3/2	A	US 2013/0237543 A1 (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC.) 12 September 2013 (12.09.2013) Entire Document	1-4	A	US 2008/0075666 A1 (DUDLEY, JR. et al.) 27 March 2008 (27.03.2008) Entire Document	1-4	A	US 8,188,043 B2 (COOKE et al.) 29 May 2012 (29.05.2012) Entire Document	1-4
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	US 2011/0144117 A1 (WIDMANN et al.) 16 June 2011 (16.06.2011) para [0011], [0021], [0028], [0030]-[0031], [0057], [0068]-[0069]	1, 3/1, 4 2, 3/2																		
Y	US 8,003,126 B2 (JUNGLES et al.) 23 August 2011 (23.08.2011) col 2, ln 29-42; col 4, ln 42-65; col 5, ln 58-65	2, 3/2																		
A	US 2013/0237543 A1 (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC.) 12 September 2013 (12.09.2013) Entire Document	1-4																		
A	US 2008/0075666 A1 (DUDLEY, JR. et al.) 27 March 2008 (27.03.2008) Entire Document	1-4																		
A	US 8,188,043 B2 (COOKE et al.) 29 May 2012 (29.05.2012) Entire Document	1-4																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																				
Date of the actual completion of the international search 15 October 2018		Date of mailing of the international search report 15 NOV 2018																		
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 18/49359
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 5-69 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest		<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T, J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R, O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 レヴィー, ダニエル, イー.

アメリカ合衆国 9 4 4 0 2 カリフォルニア, サンマテオ レイクウッド サークル 3 7

F ターム(参考) 4C076 AA16 AA29 AA36 CC01 CC21 DD58S EE32F FF07 FF36 FF39

FF63

4C086 AA01 AA02 AA10 CB09 GA13 GA14 GA15 MA01 MA02 MA03
MA04 MA05 NA03 ZA01 ZC21