

ÖZET**TETRAHİDROBİOPTERİN İHTİVA EDEN FARMASÖTİK
DOZAJ ŞEKLİ**

5 Tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün ve bir
antioksidanın bir sulu çözeltisini, bir dağıtıcı kabın içerisinde, ve sulu
çözeltinin dozajlı şekilde dağıtılması için öngörülen bir dozajlama
donanımını kapsayan farmasötik dozaj şeklidir ve
10 tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün bir sulu
çözeltisinin, en az bir aylık bir saklama süresi boyunca stabilize
edilmesi için bir antioksidanın kullanılmasıdır.

İSTEMLER

1. Tetrahydrobiopterin veya onun bir metabolik prekürsörünü içeren oral farmasötik dozaj şeklidir, **özellği**, onun, tetrahydrobiopterin'in
5 veya onun bir metabolik prekürsörünün ve bir antioksidanın bir sulu çözeltisini, bir dağıtıcı kabın içerisinde, ve sulu çözeltinin dozajlı şekilde dağıtılması için öngörülen bir dozajlama donanımını kapsıyor olmasıdır, burada antioksidan bir sülfhidril bileşğidir ve burada tetrahydrobiopterin'in veya onun metabolik prekürsörünün, sülfhidril
10 bileşğine mol oranı 1,5:1 ila 1:4 veya daha fazla, özellikle 1:1 ila 1:1,5'tir.

2. İstem 1'e göre farmasötik dozaj şeklidir, **özellği**, sülfhidril bileşğinin bir sistein bileşğı olmasıdır, özellikle sistein grubundan
15 seçilmiş olmasıdır, ve ondan türetilen bileşikler olmasıdır, özellikle N-asetilsistein, homosistein, N-asetilhomosistein, sisteinmetilester, sisteinetilester, homosisteinmetilester veya homosisteinetilester grubundan seçilmiş olmasıdır; ya da iki veya daha fazla farklı sülfhidril bileşğinin karışımları olmasıdır, opsiyonel olarak bir tuz
20 şeklinde, özellikle bir hidroklorür tuzu şeklinde olmasıdır.

3. İstemler 1 veya 2'den bir tanesine göre farmasötik dozaj şeklidir, **özellği**, tetrahydrobiopterin'in, veya onun metabolik kürsörünün, ağırlıkça % 0.5 ila ağırlıkça % 50, özellikle ağırlıkça % 2 ila ağırlıkça
25 % 20, özellikle ağırlıkça % 5 ila ağırlıkça % 15 olan bir konsantrasyon halinde mevcut bulunuyor olmasıdır.

4. İstemler 1 ila 3'ten bir tanesine göre farmasötik dozaj şeklidir, **özellığı**, sulu çözeltinin pH-değerinin 5'in altında, özellikle 2'nin altında olmasıdır.
- 5 5. İstemler 1 ila 4'ten bir tanesine göre farmasötik şekildir, **özellığı**, dozajlama donanımının, sulu çözeltinin 100 µl ila 2000 µl'lik bir bölüntüsünün dağıtılmasına olanak sağlıyor olmasıdır.
- 10 6. İstemler 1 ila 5'ten bir tanesine göre farmasötik dozaj şeklidir, onda, dozajlama donanımı, dağıtıcı kaba sıkıca bağlanmıştır.
7. İstemler 1 ila 6'dan bir tanesine göre farmasötik dozaj şeklidir, **özellığı**, onun, sıvı çözeltinin bir dağıtıcı kabın içerisinde, ve dozajlama donanımının, birbirinden ayrı, ama bir ambalajın içine
15 birlikte paketlenmiş olduğu bir kiti kapsıyor olmasıdır.
8. İstemler 1 ila 7'den bir tanesine göre olan bir farmasötik şeklin, bir tetrahidrobiopterin eksikliğinden kaynaklanan fenilketonüri varyasyonlarının, özellikle hipervenilalanileminin,
20 tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün çocuklara ve bebeklere, özellikle süt ve bebek maması ile kombine edilip uygulanarak, uygulanması yoluyla tedavi edilmesi için öngörülen bir ilacın üretimi için kullanılmasıdır.

TARİFNAME

TETRAHİDROBİOPTERİN İHTİVA EDEN FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKLİ

Mevcut buluş, bir tetrahidrobiopterin-eksikliğinden kaynaklanan
5 fenilketonüri-varyasyonlarının tedavi edilmesi için kullanılan,
tetrahidrobiopterin ihtiva eden bir farmasötik şekil ile ilgilidir.

Tetrahidrobiopterin, fenilalaninhidroksilaz (PAH)'ın bir ko-faktörünü
teşkil eder ve onlarda tetrahidrobiopterin'in ilk defa teşhis edildiği
10 alkilgliserolmonooksigenaz'ın, tirozinhidroksilaz (TH)'nin,
triptofanhidroksilaz (TPH)'nin ve nitrojenoksithidroksilaz'ların da bir
ko-faktörüdür. Bu nedenle, tetrahidrobiopterin, fenilalanin'in tirozin'e
dönüştürülmesi için ve monoamin-nörotransmitterleri dopamin,
epinefrin, norepinefrin ve serotonin'in üretilmesi için gereklidir (Miwa
15 et al., Arch. Biochem. Biophys. 1985; 239: 234-241).

Hiperfenilalaninemi, çok yaygın olan, doğuştan gelen bir metabolik
bozukluktur, söz konusu bu metabolik bozukluk, çoğu durumda
(yaklaşık % 98 oranında), fenilalaninhidroksilaz-geninde
20 mutasyonlardan kaynaklı bir fenilalaninhidroksilaz-eksikliğinden
dolayı oluşmaktadır (Scriver et al. Hum Mutat 2000; 15: 99-104).
İlgili feno-tipleri, ağırlığına göre, bir klasik fenilketonüriden (kan
plazmasının içinde > 1200 µmol/l fenilalanin) hafif bir fenilketonüriye
(kan plazmasının içinde 600-1200 µmol/l fenilalanin) ve hafif bir
25 hiperfenilalaninemiye (kan plazmasının içinde 120-600 µmol/l
fenilalanin) uzanmaktadır. Hem klasik hem de hafif fenilketonürisi

olan hastalar, nörolojik Sequelae'nin önlenmesi ve normal bir kognitif gelişimin sağlanması için, ömür boyu süren bir protein sınırlamalı diyetle ihtiyaç duymaktadır.

- 5 İncelemeler, tetrahidrobiopterin ile bir besin takviyesinin, PAH-geninde mutasyonlar arz eden hastalarda, fenilalanin-kan plazma konsantrasyonunu azaltabildiğini göstermiştir (Kure et al. J Pediatr 1999; 135: 375-8), ancak burada, görünüşe göre, sadece PAH-genindeki belirli mutasyonlar, tetrahidrobiopterin'e karşı bir cevap
- 10 verme duyarlılığına işaret etmektedir, buna karşın PAH'ın içindeki başka mutasyonlar buna işaret etmemektedir. Tetrahidrobiopterin'e duyarlı hiperfenilalaninemi, ayrıca, bir tetrahidrobiopterin'e duyarlı PAH-eksikliğine ve tetrahidrobiopterin'in bir sentez veya rejenerasyon bozukluğuna, yani GTP-siklohidrolaz 1 (GTPCH),
- 15 dihidropteridinredüktaz (DHPR) ve 6-piruviltetrahidropterinsentaz (PTPS) eksikliğinin tipik (ağır) şekillerine ayrılabilir.

- Israrlı hiperfenilalaninemisi olan hastaların yaklaşık % 1-3'ünde tetrahidrobiopterin-sentezi eksikliği bulunmaktadır (Danks et al. J. Inherited Metab. Dis. 1978; 1: 49-53; Berlow et al. Pediatrics. 1980; 65: 837-839). Tetrahidrobiopterin-sentezinde kusurları bulunan hastaların çoğunluğu, çoğunlukla, dihidroneopterintrifosfat'tan tetrahidrobiopterin'in biyo-sentezinin ikinci adımını katalizleyen, fosfat elimine eden PTPS enzimini kodlayan gende mutasyonlar arz
- 25 etmektedir. Eksik bir tetrahidrobiopterin-yolundan kaynaklı olan, ona bir nörolojik dejenerasyonun eşlik edebildiği, bir tetrahidrobiopterin'e duyarlı hiperfenilalaninemi'den muzdarip olan hastalar, fenilalanin bakımından fakir olan bir diyet tedavisine cevap vermemektedir.

Bu nedenle, tetrahidrobiopterin'in her gün oral uygulanmasını kapsayan tedavi tedbirleri gereklidir (Muntau et al., New England Journal of Medicine 2002; 347: 2122-2132). Alternatif olarak L-sepiapterin'in uygulanması da düşünülebilir. Niederwieser ve arkadaşları, dihidrobiopterin-eksikliği bulunan bir hastada, bir hiperfenilalaninemi semptomlarının, tek bir doz L-sepiapterin uygulandıktan sonra geçici olarak kaybolduğunu, rapor etmişlerdir (Niederwieser et al. Euro J Pediatr 1982; 138(2): 110-2). Buna göre, Nichol ve arkadaşları, dihidrobiopterin'den tetrahidrobiopterin'in, böbrekte ve karaciğerde bir diokso bileşiği ve L-sepiapterin üzerinden, rejenerasyonundan sorumlu olan ve DHPR tarafından katalizlenen, bir kurtarma yolunu sunmaktadır (Nichol et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 1983; Cilt 83: 1546-1550). Görünüşe göre, tetrahidrobiopterin'in böyle bir geri kazanımı, indirgenmiş tetrahidrobiopterin'in sürekli beslenmesinin sağlanması ve zararlı metabolizma ürünlerinin birikmesinin önlenmesi için muhakkak gereklidir. Gerçekten de, DHPR-geninde birden fazla mutasyon, kötü huylu bir hiperfenilalaninemiye yol açmıştır (Danks et al. J. Inherit. Metab. Dis. 1978; 1: 49-53).

Ancak, tetrahidrobiopterin'in uygulanması, şimdiye kadar birden fazla sorun ile bağlantılıdır. Katı, inert, nem içermeyen formülasyonlar, şimdiye kadar, tetrahidrobiopterin'in uzun süreli saklanması için tek opsiyon olarak bilinmektedir, zira tetrahidrobiopterin, bir sulu çözücü madde mevcudiyetinde, hızlıca parçalanmaktadır. Bu, ilgili hastanın vücut ağırlığı ile doğrudan bağlantılı olan bireysel dozajlamanın, yenidoğandan yetişkine kadar kuvvetli derecede değişkenlik arz

etmesine ve tetrahidrobiopterin'in bir katı formülasyonu, örneğin bir toz veya bir tablet ile elde edilmek zorunda olmasına yol açmaktadır. Bu, komplike ve zordur, zira bir yandan her münferit toz dozu ayrı olarak tartılmak zorundadır ve diğer yandan, örneğin ambalajın kapağı
 5 açıldığında tetrahidrobiopterin-tozu oksijene maruz kaldığı anda, ilaç hızla oksitlenmektedir. Bunun neticesinde, tetrahidrobiopterin'in, hasta tarafından bireysel olarak tartılmak üzere öngörülen toplu-toz formülasyonu olarak sağlanması, şimdiye kadar mümkün olmamıştır.

10 Bu sorunun çözülmesine yönelik bütün çabalar, bir kuru katı formülasyonun içinde olan tetrahidrobiopterin'in stabilitesinin iyileştirilmesine ve kapalı, katı, tek-birimli-formülasyonların, uygulanmasından hemen önce, çözündürülmesine yönelik stratejilere yoğunlaşmıştır.

15

Bu farmasötik ve teknolojik zorlukların aşılmasına yönelik şimdiki stratejiler, örneğin tetrahidrobiopterin'in daha stabil türevlerin, daha stabil katı kristal şekillere (bakınız örneğin WO 2005/065018), nitrojen altında yapılan ampüllerin içine mühürlemeye ve $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 'de
 20 saklamaya (Schricks Laboratories, İsviçre) ve ayrıca katı formülasyonlara anti-oksidasyon maddelerinin eklenmesine yoğunlaşmaktadır (Fiege et al., Mol Genet Metab. 2004 Jan; 81(1): 45-51). Ancak, tüm bu stratejilerin kullanılması, çok birimli dağıtıcı sistemlere, -20°C veya onun altında saklanmadıkları takdirde, sadece
 25 birkaç hafta için stabilite kazandırmaktadır. Bu nedenle, tetrahidrobiopterin ile kolaylaştırılmış, bireysel olarak adapte edilmiş bir oral tedavi için uygun olan bir formülasyon gereklidir.

Tetrahidrobiopterin'in ya da tetrahidrobiopterin'in bir metabolik prekürsörünün dozaj şekilleri örneğin WO2006/120176, EP 0 209 689, EP 0 906 913, JP 10 338 637 veya JP 63 267 781'den bilinmektedir.

5

Şimdi, şaşırtıcı bir şekilde, tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün oral olarak uygulanması için bir farmasötik dozaj şekli bulunmuştur, onun yardımıyla, tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün, münferit hastanın ağırlığına göre
10 dozlanması kolayca mümkündür, söz konusu farmasötik dozaj şekli, yenidoğanlara, çocuklara veya yetişkinlere uygulama yapılması için uygundur ve onun içinde tetrahidrobiopterin veya onun bir metabolik prekürsörü stabil şekilde mevcut bulunmaktadır.

15 Mevcut buluş, bir öğede, tetrahidrobiopterin veya onun bir metabolik prekürsörünü içeren bir oral farmasötik dozaj şeklini sağlar, özelliği, onun, tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün ve bir sülfhidril bileşiği şeklinde olan bir antioksidanın bir sulu çözeltisini, 1,5:1 il 1:4 veya daha fazla, özellikle 1:1 ila 1:1,5 olan bir
20 mol oranında, bir dağıtıcı kabın içinde, ve sulu çözeltinin dozlu şekilde dağıtılması için bir dozlama donanımını kapsıyor olmasıdır. Bundan böyle, "antioksidan" terimi daima, bir sülfhidril bileşiği şeklinde olan bir antioksidan için kullanılır, burada tetrahidrobiopterin'in veya onun metabolik prekürsörünün
25 antioksidana mol oranı 1,5:1 ila 1:4 veya daha fazla, özellikle 1:1 ila 1:1,5'tir.

Mevcut buluşa göre sağlanan bir oral farmasötik dozaj şekline, burada "mevcut buluşa göre (farmasötik) dozaj şekli" de denilmektedir.

5 Mevcut buluşa göre olan bir farmasötik dozaj şekli, tetrahidrobioplerin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün, bir sulu çözelti şeklinde, oral olarak uygulanması için öngörülen bir oral dozaj şeklini kapsar.

10 Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şekli, bir sulu çözücü maddenin içinde çözdürülmüş halde mevcut bulunan tetrahidrobioplerin'i veya onun bir metabolik prekürsörünü ve antioksidanı ve opsiyonel olarak farmasötik bakımdan uyumlu olan bir veya daha fazla yardımcı maddeyi içerir.

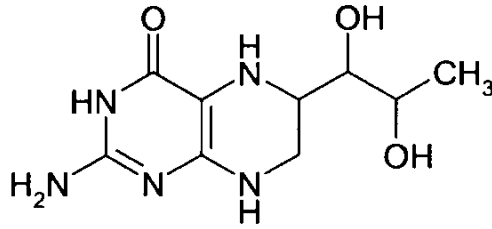
15 Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan sulu çözücü madde, onun içinde çözdürülen tuzların veya asitlerin protonasyonuna olanak sağlayan bir çözücü maddedir ve suyu, ya da bir diğer hidrofil çözücü madde, örneğin etanol, izopropanol, polietilenglikol, gliserin, dimetilsülfoksit, veya onların kombinasyonları ile bağlantılı olarak
20 suyu kapsar.

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan bir sulu çözelti tercihen çözücü madde olarak su, tercihen çözücü madde olarak en az % 50, en az % 60, en az % 70, en az 80, en az % 90, en az 99 su, özellikle tercihen % 100 su ihtiva eder. Tetrahidrobioplerin'in
25 kullanılan metabolik prekürsörü, suyun içerisinde, saf suyun içinde 0,17 g/100 g H₂O olan bir çözünürlüğe sahip olan örneğin L-sepiapterin'den daha az olan bir çözünürlüğe sahip ise, çözünürlüğün

iyileştirilmesi için suyun bir diğer hidrofil çözücü madde, örneğin propilenglikol veya gliserin ile karışımlarının kullanılması tercih edilir.

- 5 Çözünürlüğün, örneğin ultrason uygulama dahil, bilindiği gibi çözünürlüğü iyileştiren çeşitli yöntemler ile iyileştirilmesi de mümkündür.

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan
10 tetrahidrobiopterin (5,6,7,8-tetrahidro-biopterin), aşağıdaki Formül ile gösterilen bir bileşiktir

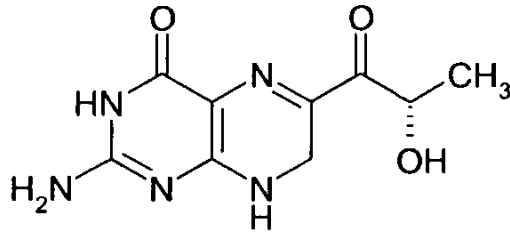


Tetrahidrobiopterin

- 15 ve biopterin'in indirgenmiş şekline uygundur. Biopterin'in kimyasal redüksiyonu, iki diastereo-izomerini, yani (6S)- ve (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin'i verir, burada (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin, tetrahidrobiopterin'in doğal şeklinde uygundur. Tetrahidrobiopterin, sapropterin veya BH₄ adıyla da bilinir. Bir
20 dihidroklorür tuzu şeklinde olan (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin, Kuvan® markasıyla pazarlanır. Bir dihidroklorür şeklinde, (6R)/(6S) = 70/30 oranında olan (6R,S)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin örneğin İsviçre'de yerleşik Schircks Laboratories'ten temin edilebilir.

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan, tetrahidrobiopterin'in bir metabolik prekürsörüne, intraselüler olarak doğrudan 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin veya başka bir pterin- veya biopterin-ara bileşiğine, ya tetrahidrobiopterin için de novo-yolu üzerinden ya da tetrahidrobiopterin'in rejenerasyonundan sorumlu olan kurtarma yolu üzerinden dönüştürülebilen/indirgenebilen bir pterin- veya biopterin-ara bileşiği dahildir. (Doğal) tetrahidrobiopterin, yani aşağıdaki formülle gösterilen L-sepiapterin'in bir metabolik prekürsörü

10



L-sepiapterin

(CAS 17094-01-8), sepiapterin redüktaz-aktivitesine (=7,8-dihidrobiopterin:NADP+-oksidoredüktaz) bağlı olan pterin-kurtarma yolundan uygulamada, intraselüler olarak (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin'e dönüştürülebilir (Blau et al., Mol Genet Metab. 2001;74(1-2):172-185). Tetrahidrobiopterin'in metabolik prekürsörü, bir tuz, örneğin (6S)- ve (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin'in bir tuzu şeklinde mevcut bulunabilir.

20

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde, tetrahidrobiopterin tercihen (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin ve (6R,S)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin'den oluşan gruptan, örneğin (6R)/(6S) = 70/30 olan bir oranda, ve onların tuzlarından, özellikle asit katılma

25

tuzlarından, örneğin hidroklorür tuzlarından, mesela dihidroklorür tuzlarından seçilmiştir; tercihen bir tuz, mesela bir dihidroklorür tuzu şeklinde olan (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin özellikle tercih edilir. Mevcut buluşa göre tetrahidrobiopterin'in bir metabolik
5 prekürsörü, tercihen, örneğin bir tuz şeklinde olan L-sepiapterin'dir.

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan bir antioksidan, farmasötik bakımdan uyumlu olan sülfhidril bileşiklerini, yani kovalent, köprü oluşturan disülfür bağlarına oksitlenebilen bir veya
10 daha fazla sülfhidril gruplarına, örneğin sülfhidril gruplarına sahip olan bileşikleri içerir. Böyle bileşiklerin tercih edilen örnekleri amino asitleri veya sülfhidril gruplarını içeren amino asit türevlerini, yani sülfhidril bileşiklerini, özellikle sistein-bileşiklerini, örneğin sistein kapsayanları, örneğin L-sistein ve ondan türetilen bileşikleri, örneğin
15 N-asetilsistein, homosistein, N-asetilhomosistein, sisteinmetilester, sisteinetilester, homosisteinmetilester veya homosisteinetilester; ya da iki veya daha fazla farklı sülfhidril bileşiklerinin karışımlarını, opsiyonel olarak bir tuz şeklinde, içerir. Buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde tercih edilen bir antioksidan sistein, mesela L-sistein,
20 ya da örneğin bir tuz, mesela bir hidroklorür şeklinde olan, N-asetilsistein'dir.

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde tetrahidrobiopterin'in veya onun metabolik prekürsörünün, antioksidana mol oranı 1,5:1 ila 1:4 veya daha fazla, örneğin 1,1:1;
25 1:1; 1:1,1; 1:1,2; 1:1,3; 1:1,4; 1:1,5; 1:2; 1:3 veya 1:4; veya daha fazla olan bir oranı kapsar; mol oranı tercihen en az 1:1'dir, örneğin 1:1 ila 1:4, örneğin 1:1 ila 1:1.5, tercihen yaklaşık 1:1'dir. Mevcut buluşa

göre olan dozaj şeklinin içinde ihtiva edilen antioksidanın üst sınırı, ilgili oksidanın, kullanılan ilgili sulu çözücü maddenin içindeki çözünürlüğüne göre belirlenmekte olup, burada antioksidan bir sülfhidril bileşiğidir.

5

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün bir stabilizasyonu, daha 1,5:1'lik (tetrahidrobiopterin:antioksidan) bir mol oranında, önemli derecede bir stabilizasyonu (yaklaşık) 1:1'lik bir mol oranında gözlemlenmektedir.

10

Tetrahidrobiopterin olarak bir dihidroklorür şeklinde olan (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin ve antioksidan olarak bir hidroklorür şeklinde olan L-sistein durumunda, tercihen 1,5 g ila 2 g, örneğin 1,6 g, 1,7 g, 1,8 g, 1,9 g veya 2,0 g tetrahidrobiopterin üzerine 1 g antioksidan, örneğin 2,0 g tetrahidrobiopterin üzerine 1 g antioksidan kullanılır.

15

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde tetrahidrobiopterin'in ve/veya onun bir prekürsörünün tercih edilen bir konsantrasyonu, yeterince tetrahidrobiopterin'in ve/veya onun bir metabolik prekürsörünün uygulanmasına olanak sağlamalıdır. Sıvı miktarı, tetrahidrobiopterin'e duyarlı hiperfenilalaninemi hastalığından muzdarip olan bir hastada, bir terapötik reaksiyonun başlatılması için yeterince tetrahidrobiopterin ve/veya onun bir metabolik prekürsörünü içermelidir. Mevcut buluşun özel bir uygulama şeklinde, doğru dozaj, bir tetrahidrobiopterin-sentezi-eksikliğinden muzdarip olan hastalarda, örneğin normal fizyolojik fenilalanin seviyesinden ve normal bir

25

katekolamin ve serotonin üretiminden görülebilen, tetrahidrobiopterin'e duyarlı hiperfenilalaninemin semptomlarının hafifletilmesi için, etkinlik izlenerek tayin edilir. Gerekli doz tipik olarak bir kg vücut ağırlığı başına 5 mg ile 80 mg arasında

5 tetrahidrobiopterin ve/veya onun bir metabolik prekürsörü aralığındadır, tercihen bir kg vücut ağırlığı başına 10 mg ila 40 mg aralığındadır. Bu doz, gün içerisinde tek bir doz halinde ya da birden fazla daha küçük dozlar halinde, özellikle bir kg vücut ağırlığı halinde 2,5 mg ila 40 mg tetrahidrobiopterin ve/veya onun bir metabolik

10 prekürsörü, tercihen her dozda bir kg vücut ağırlığı başına 5 mg ila 20 mg şeklinde olan iki doz halinde uygulanabilir. 10 mg/kg vücut ağırlığı'nın günde iki defa uygulanması özellikle tercih edilir ve böylece örneğin 4 kg olan bir yeni doğanda, belirlenmiş bir miktarda olan sıvı formülasyonun içinde yaklaşık 40 mg tetrahidrobiopterin'in

15 ihtiva edilmesi gereklidir, 100 kg'lık bir yetişkinde ise, belirlenmiş bir miktarda sıvı formülasyonun içinde 1000 mg tetrahidrobiopterin ihtiva edilmelidir.

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şekli, tetrahidrobiopterin veya onun

20 bir metabolik prekürsörünü, özellikle (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin-2HCl'yi ve/veya onun bir metabolik prekürsörünü, ağırlıkça % 0,5 ila ağırlıkça % 50,0, tercihen ağırlıkça % 2,0 ila ağırlıkça % 25, mesela ağırlıkça % 2,0 ila ağırlıkça % 20, daha da tercihen ağırlıkça % 4,0 ila ağırlıkça % 15, örneğin ağırlıkça % 5,0 ila ağırlıkça % 15 olan

25 bir aralıkta, örneğin yaklaşık ağırlıkça % 10 olan bir oranda ihtiva eder. Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan antioksidanın konsantrasyonu, tetrahidrobiopterin'in stabilizasyonu için yeterli bir mol-oranının elde edilmesi için adapte edilir.

- Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan sulu çözelti, tercihen bir asitli pH-değerine, örneğin 5'in altında olan, tercihen 3'ün altında olan ve daha da tercihen 2'nin altında olan, mesela 5,0, 4,5, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0 veya daha az, örneğin 1.0 ila 5.5 olan bir pH-değerine sahiptir. İstenilen "asitlik derecesi" tipik olarak tek başına tetrahidrobiopterin-asit katkı tuzlarının, örneğin (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin-dihidroklorür-asit katkı tuzunun çözündürülmesi yoluyla elde edilir. İstenen düşük pH-değerleri, ilgili tetrahidrobiopterin'in kendisi ile elde edilmez ise, istenen pH-değerinin bir asitlendirici madde ile adapte edilmesi tercih edilir. İstenen, 2'nin altında olan asitli pH-değeri, % 99 oranında saf kristal halde elde edilebilen (Cayman Chemical), L-sepiapterin ihtiva eden bir asitli sıvı formülasyonda, örneğin uygun miktarda bir asitlendirici madde ile ekleme yapılarak, ayarlanabilir.
- 15 Mevcut buluşa göre olan bir farmasötik dozaj şekli, ayrıca farmasötik bakımdan uyumlu olan bir veya daha fazla yardımcı maddeyi içerebilir. Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde mevcut bulunabilen, farmasötik bakımdan uyumlu yardımcı maddeler, galenikte mevcut bulunabilen yardımcı maddeleri, tercihen lezzet
- 20 katkılarını, koruyucu maddeleri, asitlendirici maddeleri ve/veya renklendiricileri kapsar.

- Mevcut buluşa göre oral uygulama için öngörülen bir farmasötik dozaj şekli, tetrahidrobiopterin veya onun bir metabolik prekürsörünü ve bir antioksidanı ve opsiyonel olarak farmasötik bakımdan uyumlu olan yardımcı maddeleri ihtiva eden bir katı farmasötik bileşime, bir sulu
- 25 çözücü maddenin eklenmesi yoluyla olup, burada antioksidan bir sülfhidril bileşiğidir ve burada tetrahidrobiopterin'in antioksidana mol

oranı 1,5:1 ila 1:4 veya daha fazla, özellikle 1:1 ila 1:1,5'dir, ya da tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün ve bir antioksidanın bir sulu çözeltisinin, opsiyonel olarak farmasötik bakımdan uyumlu bir yardımcı madde eklenerek, üretilmesi yoluyla
 5 elde edilebilir, burada sulu çözelti, sulu çözeltinin dozajlı şekilde dağıtılması için öngörülen bir dozajlama donanımına bağlanabilen veya bağlanmış olan bir dağıtıcı kabın içine konulmuştur veya konulur, burada bir katı farmasötik bileşimin su muhtevası tercihen % 1,0 ila % 5,0, örneğin % 1,5 ila % 4,0 aralığındadır.

10

Böyle bir katı farmasötik bileşim örneğin tozları, peletleri, granülleri veya tabletler gibi preslenerek elde edilen taneleri kapsar, onların içinde, farmasötik bakımdan uyumlu yardımcı maddeler olarak lezzet katkılarının, koruyucu maddelerin, asitlendirici maddelerin ve/veya
 15 renklendiricilerin yanı sıra, kurutucu maddeler, dolgu maddeleri ve/veya granülasyon maddeleri gibi farmasötik bakımdan uygun daha başka yardımcı maddeler mevcut bulunabilir. Böyle katı farmasötik bileşimler, mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin üretilmesi için kullanıldığında, mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içindeki
 20 sulu çözelti de yine farmasötik bakımdan uyumlu olan böyle yardımcı maddeleri ihtiva edebilir.

Mevcut buluşa göre olan bir lezzet katkısı, onun yardımıyla mevcut buluşa göre olan bir farmasötik formülasyonun lezzetinin
 25 iyileştirilebildiği bir bileşiği, örneğin doğal oluşumlu tatlandırıcıları, yapay gıda tatlandırıcılarını, örneğin bir tarçın-, vanilya-, kiraz-, çilek-, portakal-, muz- ve/veya elma tadı sağlayabilen lezzet maddelerini kapsar.

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde kullanılabilen doğal oluşumlu bir tatlandırıcı monosakkaritleri, mesela glukoz, galaktoz, mannoz, ksilitol; disakkaritleri, mesela früktoz, sakkaroz, laktoz, maltoz, Mono- ile disakkaritlerin karışımlarını, ayrıca mono- ve/veya
 5 disakkaritlerin polisakarritler ile karışımlarını, örneğin maltodekstrozu kapsar; bir yapay gıda tatlandırıcının kapsamına şeker yerine kullanılan kalorisiz veya az kalorili maddeleri, mesela sorbit, mannit, aspartam (örneğin Nutrasweet™, Equal™), sakarin, asesülfam K da dahildir.

10

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde mevcut bulunabilen bir tatlandırıcı tercihen glukoz, galaktoz, mannoz, ksilitol, früktoz, sakkaroz, laktoz, maltoz ve/veya maltodekstrin kapsar.

15 Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde kullanılabilen bir koruyucu madde, farmasötik bakımdan izin verilen ve ister mikrop büyümesinden ister istenmeyen kimyasal değişikliklerden kaynaklı olarak bozulmasının geciktirilmesi için gıdalara, içeceklere veya farmasötiklere eklenen, bütün doğal ve yapay bileşikleri, mesela
 20 bakterilerin ve mantarların büyümesini baskılayan antimikrobiyal bileşikleri, örneğin benzoatları, boratları, sorbatları, karbonatları, asetatları, mesela sodyumbenzoat, potasyumbenzoat, benzoik asit, sodyumsorbat, potasyumsorbat, sorbik asit, p-hidroksibenzoikasitmetilester, p-hidroksibenzoikasitetilester,
 25 sodyumboratar, dimetildikarbonat veya dimetilasetat kapsar. Başka koruyucu maddeler ilaveten anti-oksidatif etkiye de sahip olabilir ve mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan tetrahidrobiopterin'in stabilizasyonuna katkı sağlayabilir. Bir anti-

oksidatif etkiye sahip olan koruyucu maddeler, örneğin fenol bileşiklerini, örneğin bütillenmiş hidroksianisol (BHA) ve ilişkili bütillenmiş hidroksitoluol (BHT) içerir.

- 5 Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan bir koruyucu madde, tercihen sodyumbenzoat, sodyumborat, dimetildikarbonat, dimetilasetat, bütillenmiş hidroksianisol, veya bütillenmiş hidroksitoluol içerir.
- 10 Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde mevcut bulunabilen asitlendirici bir madde, farmasötik bakımdan izin verilen, tuz oluşturan asitleri, bakınız örneğin Berge et al., Pharmaceutical salts 1977 J.Pharm.Sci.; 66(1):1-19, örneğin katı asitleri içerir. Mevcut buluşa göre olan asitlendirici bir madde, anti-oksidatif bir etkiye de
- 15 sahip olabilir ve böylece mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin stabilitesini daha da iyileştirebilir. Böyle asitlendirici maddelerin örnekleri, sitrik asit, tartarik asit, benzoik asit kapsar.

- Mevcut buluşa göre tetrahidrobiopterin ve/veya onun bir metabolik
- 20 prekürsörünü ihtiva eden bir sulu çözelti, rengini, uzun bir süre boyunca saklandığında, icabında değiştirebilir, burada böyle bir renk değişimi, illa da, terapötik etkisinin olumsuz yönde etkilendiği anlamına gelmez. Örneğin sulu çözeltinin dış görünümünü muhafaza etmek için, mevcut buluşa göre olan bir dozaj şekli, bir renklendiriciyi
- 25 kapsayabilir.

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde mevcut bulunabilen bir renklendirici, farmasötik bakımdan kabul edilebilir olan doğal ve

yapay renklendiricileri kapsar. Büyük sayıda böyle renklendirici, bilindiği gibi, farmasötik bileşimlerin içinde kullanıma uygundur, örneğin doğal renklendiriciler, mesela Annatto ekstresi, antokiyanlar, β -karotin, beta-APO 8, karotinal, siyah kuş üzümü, karamela, kantaksantin, karamel, aktif karbon, karmin, karmin mavisi, karminik asit, havuç, klorofil, klorofilin, koşnil-ekstresi, bakır-klorofil, bakır-klorofilin, kürkümün, kürkümün/CU-klor, mürver ağacı dutu, üzüm, amber çiçeği, lütein, karma karotenoidler, paprika, riboflavin, ıspanak, ısırgan otu, titandioksit, zerdeçal kökü, doğal boyalar, kuş kirazı/kırmızı meyve, pancar renklendiricileri, paprika ekstresi, paprika-oleoresin; ya da yapay renklendiriciler, mesela allura kırmızısı, amarant, karmoisin, gerçek kırmızı E, eritrosin, yeşil S, patent mavisi V, Ponso 4R, kinolin sarısı, kırmızı 2G, Sunset sarısı, tartrazin.

15

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan bir dağıtıcı kap tercihen camdan, örneğin kahverengi camdan, veya plastik malzemeden, örneğin şeffaf olmayan plastik malzemeden imal edilmiş olan hava ve sıvı geçirmez bir kabı kapsar. Dağıtıcı kap tercihen 10 ml 20 ila 1000 ml, mesela 25 ml ila 1000 ml, örneğin 25 ml ila 500 ml, mesela 50 ml ila 200 ml, örneğin 10 ml, 25 ml, 50 ml, 75 ml, 100 ml, 125 ml, 150 ml, 175 ml, 200 ml, 300 ml, 400 ml, 500 ml, 600 ml, 700 ml, 800 ml, 900 ml veya 1000 ml'lik bir kapasiteye sahiptir.

25 Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan dağıtıcı kap, sulu çözeltinin dozajlı şekilde dağıtılması için uygun olan dozajlama donanımının, dağıtıcı kaba bağlanması, örneğin sabitlemesi için sabitleme araçlarını, örneğin vida dişlerini kapsayabilir.

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan sulu çözeltinin dozajlı şekilde dağıtılması için öngörülen bir dozajlama donanımı, bir sulu çözeltinin istenilen miktarlarının dağıtılması için uygun olan bir sıvı dozajlama donanımını, örneğin bir pompayı, enjektörü veya
5 pipetli pompayı kapsar.

Dozajlama donanımı tercihen, dağıtıcı kabın içine düzenlenmiş olabilen veya dağıtıcı kabın içine uzanabilen bir aktüatörü kapsar. Dozajlama donanımı, tercihen, dağıtıcı kaba hareket edebilecek
10 şekilde monte edilmiş olabilen ve örneğin bir kanül üzerinden dağıtıcı kabın içine uzanan bir pompalama tertibatını aktüatör olarak kapsar. Pompalama tertibatı, dağıtıcı kabın çıkıl açıklığına doğru hareket ettirildiğinde, sulu çözeltinin doğru dozajlı bir miktarı, dağıtıcı kabın çıkış açıklığından dışarı çıkar.

15

Dozajlama donanımı, sulu çözeltinin, örneğin 100 µl ila 2000 µl, mesela 200 µl ila 1500 µl, örneğin 500 µl ila 1000 µl; örneğin 100 µl, 200 µl, 300 µl, 400 µl, 500 µl, 600 µl, 700 µl, 800 µl, 900 µl, 1000 µl, 1100 µl, 1200 µl, 1300 µl, 1400 µl, 1500 µl, 1600 µl, 1700 µl, 1800
20 µl, 1900 µl veya 2000 µl'lik bölüntülerinin dağıtılması için uygundur. Sulu çözeltinin dozajlama donanımı tarafından dağıtılan bölüntüsünün doğru hacmi, ya önceden belirlenmiş olabilir ya da istenilen hacme mekanik olarak adapte edilmiş olabilir.

25 Bir uygulama şeklinde, mevcut buluş, mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklini teşkil eder, onda, dozajlama donanımı dağıtıcı kaba sıkıca bağlanmıştır.

Dozajlama donanımı bulunan veya bulunmayan dağıtıcı kap, malzemenin kullanım öncesinde bir oksidasyonunun önlenmesi için, ilaveten bir alüminyum kompozit malzemesinden oluşan bir folyonun içerisine kaynak yapılmış olabilir.

5

Bir başka uygulama şeklinde, mevcut buluş, sıvı çözeltinin bir dağıtıcı kabın içerisinde, ve dozajlama donanımının, birbirinden ayrı, ama bir ambalajın içine birlikte paketlenmiş olduğu bir kiti sağlar.

- 10 Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan bir sulu çözelti, dozajlı şekilde dağıtım için öngörülen, bir dağıtıcı kaba bağlanan veya bağlanmış olan bir dozajlama donanımı yardımıyla, uygun dozda, hastaya uygulanabilir. Uygulama, ya uygun dozun hasta tarafından doğrudan alınması yoluyla gerçekleştirilebilir ya da uygun doz, mümkün
- 15 olduğunca tüketilmeden hemen önce örneğin süt, yoğurt, alkolsüz içecekler, meyve suları, örneğin portakal suyu veya elma suyu, Coca Cola, çorba, su, bebek maması gibi bir gıdanın içine, hasta tarafından içilmek üzere, eklenebilir. Örneğin, mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan bir sulu çözeltinin, anne sütüyle seyreltimlerinin
- 20 ya da mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan bir sulu çözeltinin, bir kuru sütlü mama çözeltisi, örneğin Aptamil®, HA Pre®, Milupa® gibi bir kuru sütlü mamanın ağırlıkça % 12.2'lik bir çözeltisi ile, örneğin mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan, örneğin % 10 tetrahidrobiopterin ihtiva eden 1 kısım sulu çözelti,
- 25 5 kısım anne sütü ile veya 5 kısım bir sulu şeklin, bir kuru sütlü mama çözeltisi, örneğin Aptamil®, HA Pre®, Milupa® gibi bir kuru sütlü mamanın ağırlıkça % 12.2'lik bir çözeltisi ile seyreltimi ile kullanıldığında, topaklaşmadığı ortaya çıkmıştır. Bu nedenle,

çocuklara ve bebeklere, mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan bir sulu çözelti, anne sütüyle veya da Aptamil®, HA Pre®, Milupa® gibi bir kuru sütlü mamanın bir çözeltisi ya da örneğin satın alınabilen bir bebek maması ile birlikte de uygulanabilir.

5

Bir öğede, mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin üretimi, tetrahidrobiopterin'in, veya onun bir metabolik prekürsörünün ve bir antioksidanın bir sulu çözeltisinin, opsiyonel olarak ila yardımcı maddeleri eklenerek, üretilmesi yoluyla gerçekleştirilebilir, burada
10 sulu çözelti, sulu çözeltinin dozajlı şekilde dağıtılması için öngörülen bir dozajlama donanımına bağlanmış olan veya bağlanan bir dağıtıcı kabın içine konulmuştur veya konulur.

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şekli için öngörülen üretim
15 yöntemi, bir diğer öğede, aşağıdaki adımları kapsar:

- (i) antioksidanın ve tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün ve opsiyonel olarak farmasötik bakımdan uyumlu olan yardımcı maddelerin tartılması olup burada antioksidan bir sülfhidril bileşiğidir,
- 20 (ii) opsiyonel olarak (i)'deki içerik maddelerinin karıştırılması,
- (iii) antioksidanın, tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün ve opsiyonel olarak farmasötik bakımdan uyumlu olan yardımcı maddelerin, ya da onların karışımlarının, bir sulu çözücü maddenin içinde çözündürülmesi, ve
- 25 (iv) opsiyonel olarak, (iii)'den olan sulu çözeltinin veya sulu çözeltilerin, sulu çözeltinin dozajlı şekilde dağıtılması için öngörülen bir dozajlama donanımına bağlanmış olan veya bağlanan bir dağıtıcı kabın içine konulması.

Buluşa göre olan antioksidanın, tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün ve opsiyonel olarak farmasötik bakımdan uyumlu olan yardımcı maddelerin çözündürülmesi olup, burada ya her seferinde içerik maddelerinin ayrı olarak bir sulu çözücü maddenin içinde çözündürülmesi yoluyla gerçekleştirilebilir ya da bir veya daha fazla içerik maddesi, opsiyonel olarak bütün içerik maddeleri, birlikte, bir çözücü maddenin içinde çözündürülür.

Sulu çözeltinin veya sulu çözeltilerin, sulu çözeltinin dozajlı şekilde dağıtılması için öngörülen bir dozajlama donanımına bağlanmış olan veya bağlanan bir dağıtıcı kabın içine konulması, bir, daha fazla içerik maddesinin veya bütün içerik maddelerinin bir sulu çözeltisinin veya sulu çözeltilerinin, dağıtıcı kabın içine doldurulması yoluyla gerçekleştirilebilir ya da bir, daha fazla içerik maddesinin veya bütün içerik maddelerinin bir sulu çözeltisi, doğrudan dağıtıcı kabın içinde oluşturulur ve opsiyonel olarak bir veya daha fazla içerik maddesinin sulu çözeltileri eklenir.

Katı şekil, örneğin bir toz ise, bir üretim yöntemi örneğin aşağıdaki adımları kapsar:

- (i) bir antioksidanın ve tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün ve istenirse, farmasötik bakımdan uyumlu olan yardımcı maddelerin tartılması,
- (ii) içerik maddelerinin karıştırılması, burada tetrahidrobiopterin'in antioksidana mol oranı 1,5:1 ila 1:4 veya daha fazla, özellikle 1:1 ila 1:1,5'tir,
- (iii) (ii)'den olan karışımın, opsiyonel olarak, sulu çözeltinin dozajlı şekilde dağıtılması için öngörülen bir dozajlama donanımına

- bağlanmış olan veya bağlanan bir dağıtıcı kabın içerisinde, bir sulu çözücü maddenin içinde çözündürülmesi, ve
- (iv) opsiyonel olarak, (iii)'den olan sulu çözeltinin, sulu çözeltinin dozajlı şekilde dağıtılması için öngörülen bir dozajlama donanımına
- 5 bağlanmış olan veya bağlanan bir dağıtıcı kabın içine konulması.

Mevcut buluşa göre olan katı dozaj şekli, örneğin hava geçirmez kabın içinde, örneğin saşelerin içinde, bir granül halinde mevcut bulunuyor ise, bir üretim yöntemi örneğin aşağıdaki adımları kapsar:

- 10 (i) farmasötik bakımdan uyumlu yardımcı maddelerin, bir antioksidanın ve tetrahidrobiopterin'in ve/veya onun bir metabolik prekürsörünün tartılması,
- (ii) (i)'deki içerik maddelerinin karıştırılması,
- (iii) (ii)'den olan karışımın, bir granülasyon aracı ile granüle edilmesi,
- 15 (iv) (iii)'den olan granüllerin basınçlı veya ısıyla kurutulması,
- (v) opsiyonel olarak ve tercihen (iv)'den olan granüllerin boyutunun, örneğin elekten geçirme yoluyla, ayarlanması,
- (vi) opsiyonel olarak farmasötik bakımdan uyumlu olan daha başka yardımcı maddelerin, (v)'den olan granüllere eklenmesi ve
- 20 karıştırılması ve,
- (vii) (vi)'den olan karışımın, opsiyonel olarak, sulu çözeltinin dozajlı şekilde dağıtılması için öngörülen bir dozajlama donanımına bağlanmış olan veya bağlanan bir dağıtıcı kabın içerisinde, bir sulu çözücü maddenin içinde çözündürülmesi, ve
- 25 (viii) opsiyonel olarak, (vii)'den olan sulu çözeltinin, sulu çözeltinin dozajlı şekilde dağıtılması için öngörülen bir dozajlama donanımına bağlanmış olan veya bağlanan bir dağıtıcı kabın içine konulması.

Katı bileşim, örneğin peletler şeklinde mevcut bulunuyor ise, bir üretim yöntemi örneğin aşağıdaki adımları kapsar:

- (i) farmasötik bakımdan uyumlu yardımcı maddelerin, bir antioksidanın ve tetrahidrobiopterin'in ve/veya onun bir metabolik
- 5 prekürsörünün tartılması,
- (ii) (i)'deki içerik maddelerinin karıştırılması,
- (iii) (ii)'den olan karışımın, bir granülasyon aracı ile granüle edilmesi,
- (iv) (iii)'den olan granüllerin peletler haline getirilmesi,
- (v) (iv)'den olan peletlerin kurutulması,
- 10 (vi) (v)'den olan peletlerin, opsiyonel olarak, sulu çözeltinin dozajlı şekilde dağıtılması için öngörülen bir dozajlama donanımına bağlanmış olan veya bağlanan bir dağıtıcı kabın içerisinde, bir sulu çözücü maddenin içinde çözdürülmesi, ve
- (vii) opsiyonel olarak, (vi)'den olan sulu çözeltinin, sulu çözeltinin
- 15 dozajlı şekilde dağıtılması için öngörülen bir dozajlama donanımına bağlanmış olan veya bağlanan bir dağıtıcı kabın içine konulması.

Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan bir sulu çözeltinin, 2°C ila 60°C, mesela 4°C ila 40°C olan bir sıcaklıkta,

20 örneğin oda sıcaklığında stabil olduğu görülmüştür.

Buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan bir sulu çözelti, burada, kendisi, en az bir ay, örneğin 2, 3, 4, 5, 6, 9 veya 12 ay saklandıktan sonra, tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün,

25 özellikle (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin-2HCl'nin başlangıç konsantrasyonunun % 95, örneğin % 96, % 97, % 98 veya % 99'unu ihtiva ediyor ise, "stabil" olarak tanımlanabilir. Tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün başlangıç konsantrasyonu

olup, burada, mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan sulu çözelti hazır edildikten hemen sonra uygun araçlar, örneğin HPLC ile tayin edilen konsantrasyon olarak tanımlanır.

- 5 Örneğin yüksek bir dozajlama doğruluğu olanağı sayesinde, mevcut buluşa göre olan bir dozaj şekli, tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün, bebeklere veya çocuklara, uygulanması için özellikle uygundur, burada örneğin mevcut buluşa göre olan bir dozaj şeklinin içinde olan sulu çözelti, avantajlı biçimde bir gıda ile birlikte,
- 10 örneğin anne sürü ve kuru süt besininden hazırlanan süt gibi süt, alkolsüz içecekler, çorbalar, bebek maması ile birlikte uygulanabilir.

- Mevcut buluş, bir diğer ögede, özellikle tetrahidrobiopterin'in, veya onun bir metabolit prekürsörünün, bebeklere veya çocuklara
- 15 uygulanması için uygun olan bir farmasötik şekli, örneğin mevcut buluşa göre olan bir farmasötik dozaj şeklinin, bir tetrahidrobiopterin eksikliğinden kaynaklanan fenilketonüri varyasyonlarının, özellikle hipervenilalanileminin, tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün çocuklara ve bebeklere, özellikle süt ve bebek maması
 - 20 ile kombine edilip uygulanarak, uygulanması yoluyla tedavi edilmesi için öngörülen bir ilacın üretilmesi için kullanılmasını sağlar.

- Mevcut buluş, bir başka ögede, tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün bir sulu çözeltisinin, bir saklama süresi
- 25 boyunca, örneğin en az bir ay, örneğin 2, 3, 4, 5, 6, 9 veya 12 ay boyunca açık halde saklanması için stabilize edilmesi için bir antioksidanın kullanımını açıklar, burada antioksidan bir sülfhidril bileşiğidir, burada özellikle tetrahidrobiopterin'in veya onun

metabolik prekürsörünün, antioksidana mol oranı, yaklaşık 1,5:1 ila 1:4, özellikle 1:1 ila 1:1,5 olan bir oranı kapsar.

- 5 Mevcut buluş, bir diğer öğede, tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün bir sulu çözeltisinin stabilizasyonu için bir antioksidan kullanımı açıklar, burada antioksidan, özellikle bir sistein'in, bir sülfhidril bileşiğidir, burada tetrahidrobiopterin, veya onun metabolik prekürsörü $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ve $\% 75 \pm \% 5$ bağıl nemde ve/veya $\% 60 \pm \% 5$ bağıl nemde $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de stabildir, özellikle
- 10 burada tetrahidrobiopterin'in veya onun bir metabolik prekürsörünün başlangıç konsantrasyonunun $\% 95$, özellikle $\% 96$, $\% 97$, $\% 97.5$, $\% 98$ veya $\% 99$ 'u, en az bir ay, özellikle 2, 3, 4, 5, 6, 9 veya 12 ay saklandıktan sonra, muhafaza edilmiş halde kalır.
- 15 Mevcut buluşa göre olan bir dozaj şekli halindeki bir sulu çözelti, tetrahidrobiopterin ve/veya onun bir metabolik prekürsörünün uygulanmasını gerektiren bir hastalığın, örneğin hiperfenilalanineminin, örneğin tetrahidrobiopterin'e duyarlı hiperfenilalanineminin, Tip 2 diyabetin, hipertansiyonun birden fazla
- 20 şeklinin, ereksiyon bozukluklarının ve bir değişmiş nörotransmitter-metabolizmalı bozuklukların alt gruplarının, örneğin Parkinson-hastalığının tedavi edilmesi, hafifletilmesi veya iyileştirilmesi için öngörülen ilaç olarak veya böyle bir ilacın üretilmesi için kullanılabilir.

25

Burada kullanılan şekliyle "hiperphenylalaninemi" terimi, bir memelide, tercihen insanda, fenilalanin'in, tipik olarak 120 ile 600

$\mu\text{mol/l}$ aralığında olan yüksek kan serum seviyesi ile karakterize olan bir metabolik bozukluğu kapsar.

Burada kullanılan şekliyle "Tetrahidrobiopterin'e duyarlı
5 hiperfenilalaninemi" terimi, bir fenilalaninhidroksilaz-eksikliği ile veya bir tetrahidrobiopterin sentez hatası ile tanımlanmış olan, tetrahidrobiopterin ve/veya onun bir prekürsörü uygulanarak hafifletilebilen, tedavi edilebilen veya iyileştirilebilen hiperfenilalaninemi varyasyonunu kapsar.

10

Hiperfenilalaninemi tedavisi ve özellikle tetrahidrobiopterin'e duyarlı hiperfenilalanineme tedavisi, hastanın vücut ağırlığına bağlı olan bir toplam dozun günlük olarak uygulanmasını gerektirir. Gerekli olan günlük toplam doz, genellikle iki porsiyon halinde uygulanır, ancak
15 ikiden fazla porsiyon halinde de uygulanabilir.

Şekillerin Tarifi

Şekil 1 belirtilen konsantrasyonlar (w/v) halinde kullanılan N-asetilsistein'in, bir sulu çözelti içerisindeki tetrahidrobiopterin'in
20 stabilitesi üzerine etkisi. Belirtilen değerler, en az 3 deney $\pm$ standart sapma'nın ortalama değerleridir.

Şekil 2 belirtilen konsantrasyonlar (w/v) halinde kullanılan sistein'in, bir sulu çözelti içerisindeki tetrahidrobiopterin'in stabilitesi üzerine
25 etkisi. Belirtilen değerler, en az 3 deney $\pm$ standart sapma'nın ortalama değerleridir.

Örnek 1

Bebekten yetişkinlere kadar olan bireylerde bir şeklin bir tekli uygulaması için dozajlama parametreleri.

Aşağıdaki Tablo 1, tetrahidrobiopterin'in % 10'luk bir sıvı formülasyonu kullanıldığında, 500 µl-bölüntülerin uygulanması için öngörülen bir dozajlama pompasıyla yapılan doğru dozajlamayı göstermektedir (ancak, tetrahidrobiopterin'e duyarlı bir hiperfenilalaninemini tedavi edilmesi, hafifletilmesi veya iyileştirilmesi için gerekli olan uygun miktardaki tetrahidrobiopterin'in uygulanması için, tarif edilen doz, günde iki defa uygulanmak zorundadır).

Tablo 1: 10 mg/kg'lık dozajlama

Hastanın ağırlığı doz başına ml

15	5 kg	→ 0,5 ml (1 birim) % 10'luk tetrahidrobiopterin-çözültisi
	10 kg	→ 1 ml (2 birim) % 10'luk tetrahidrobiopterin-çözültisi
	20 kg	→ 2 ml (4 birim) % 10'luk tetrahidrobiopterin-çözültisi
	40 kg	→ 4 ml (8 birim) % 10'luk tetrahidrobiopterin-çözültisi
	70 kg	→ 7 ml (14 birim) % 10'luk tetrahidrobiopterin-çözültisi
20	100 kg	→ 10 ml (20 birim) % 10'luk tetrahidrobiopterin-çözültisi

70 ila 100 kg ve daha fazla olan yetişkinlerde gerekli olan birimlerin sayısını azaltmak için, alternatif olarak, 1,0-, 1,5- veya 2,0 ml'lik bölüntü verme yeteneğine sahip olan bir dozajlama pompası kullanılabilir.

Örnek 2

Sulu BH₄-bileşimleri

Sıvı A formülasyonu, % 10 w/w BH₄ 2HCl içerir

	(6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin·2HCl	10 g
	L-sistein-HCl	5 g
	Sodyumbenzoat (EuAB)	0,2 g
5	Demineralize su (EuAB)	ad 100 ml

Sıvı B formülasyonu, % 10 w/w BH₄ 2HCl içerir

	(6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin·2HCl	10 g
	L-sistein-HCl	5 g
10	Syloid®AL	5 g
	Sodyumbenzoat (EuAB)	0,2 g
	Demineralize su (EuAB)	ad 100 ml

Sıvı AB formülasyonu, % 10 w/w BH₄ 2HCl içerir

15	(6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin·2HCl	10 g
	L-sistein-HCl	5 g
	Sodyumbenzoat (EuAB)	0,1 g
	Potasyumsorbat (EuAB)	0.1 g
	Demineralize su (EuAB)	ad 100 ml

20

Örnek 3

Sulu çözeltilerin hazırlanması için tetrahidrobiopterin'li toz ön karışımları

Tetrahidrobiopterin'in kuru formülasyonları, uygun miktarda demineralize suyun içinde yeniden üretildikten sonra, % 10'luk bir sıvı tetrahidrobiopterin-formülasyonundan 100 ml elde edilmesi için konfigüre edilmiştir. Kuru formülasyon, tercihen, bir kurutma ajanını içerir.

Katı bileşim C

(6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin·2HCl	10 g
L-sistein·HCl susuz	5 g
Sodyumbenzoat (EuAB)	0,2 g

5

Katı bileşim D (% 1 Syloid® içerir)

(6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin·2HCl	10 g
L-sistein·HCl susuz	5 g
Syloid®AL 1 FP (%5)	0,15 g
Sodyumbenzoat (EuAB)	0,2 g

10

Katı bileşim E (% 5 Syloid® içerir)

(6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin·2HCl	10 g
L-sistein-HCl susuz	5 g
Syloid®AL 1 FP (%5)	0,76 g
Sodyumbenzoat (EuAB)	0,2 g

15

Örnek 4**Eklenen sülfhidril bileşiğine bağlı stabilite**

- 20 Çeşitli konsantrasyonlar halindeki N-asetilsistein'in (Şekil1) ve L-sistein'in (Şekil 2), bir % 10'luk (w/w) tetrahidrobiopterin-çözeltisinin stabilitesi üzerine etkisi, değerlendirilir. Sıvı formasyonlar, oda sıcaklığında saklanır ve bölüntüler, önceden belirlenmiş olan zamanlarda alınır ve tetrahidrobiopterin-muhtevası bakımından,
- 25 Fukushima ve arkadaşları tarafından tarif edilen farklılaştırılmış oksidasyon yöntemine göre, analiz edilir (Fukushima T., Nixon J.C. - Analysis of reduced forms of biopterin in biological tissues and fluids. - Anal Biochem., 102 (1), 176-188, 1980; Fukushima T., Nixon J.C. -

Chromatographic analysis of pteridines. - Methods Enzymol., 66, 429-436, 1980). Bu incelemenin sonuçları Şekiller 1 ve 2'de gösterilmektedir.

5 Örnek 5

Sıvı BH₄-bileşimlerinin uzun süreli stabilitesi

A formülasyonuna göre olan BH₄'ü ihtiva eden toz maddeler, Valois'in kahverengi cam şişelerinin içine doldurulur, söz konusu bu cam şişeler, 100 g'a varan miktarda Millipore ultra saf su ile doldurulur ve Valois'in alüminyum diskleri ve -kapakları ile kapatılır. Şişelerin yarısı, ilaveten, alüminyum torbaların içine paketlenir. Numuneler, hızlandırılmış koşullar (40°C ± 2°C ve % 75 ± % 5 bağıl nem) ve uzun süreli koşullar (% 60 ± % 5 bağıl nemde 25°C ± 2°C) altında, iklimlendirme dolabının içine konulur ve 6 ay süreyle saklanır. Deneyin başındaki ve 6 aylık süre sonrasındaki BH₄-muhtevası, Fukushima ve arkadaşlarının asitli ve alkalik oksidasyon yöntemi uygulanarak değerlendirilir. Tablo 2, 6 aylık veya 12 aylık bir saklamanın ardından ölçülen bağıl BH₄-miktarlarını, başlangıç miktarı ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.

20

Tablo 2

Koşullar	25°C / % 60 bağıl nem		40°C / % 75 bağıl nem	
Numune	1	2	3	4
Madde	BH ₄ -sıvısı - alüminyum torbalı	BH ₄ -sıvısı - alüminyum torbasız	BH ₄ -sıvısı - alüminyum torbalı	BH ₄ -sıvısı - alüminyum torbasız
bağıl BH ₄ -miktarı [%]: 6 ay sonra	105,1 ± 0,2	103,1 ± 0,2	103,5 ± 0,1	100,2 ± 0,2
bağıl BH ₄ -miktarı [%]: 12 ay sonra	105,0 ± 0,2	102,9 ± 0,2	n.d	n.d
n.d: uygulanmadı				

Sıvı BH_4 -formülasyonunun BH_4 -muhtevasının, hızlandırılmış saklama koşulları altında 6 ay sonra dahi kötüleşmediği, açıkça görülmektedir.

5

10

15

20

25

TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- WO 2005065018 A [0008]
- WO 2006120176 A [0009]
- EP 0209689 A [0009]
- EP 0906913 A [0009]
- JP 10338637 B [0009]
- JP 63267781 B [0009]

Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

10

- **MIWA et al.** Arch. Biochem. Biophys., 1985, vol. 239, 234-241 [0002]
- **SCRIVER et al.** Hum Mutat, 2000, vol. 15, 99-104 [0003]
- **KURE et al.** J Pediatr, 1999, vol. 135, 375-8 [0004]
- **DANKS et al.** J. Inherited Metab. Dis., 1978, vol. 1, 49-53 [0005]
- **BERLOW et al.** Pediatrics., 1980, vol. 65, 837-839 [0005]
- **MUNTAU et al.** New England Journal of Medicine, 2002, vol. 347, 2122-2132 [0006]
- **NIEDERWIESER et al.** Euro J Pediatr, 1982, vol. 138 (2), 110-2 [0006]
- **NICHOL et al.** Proc. Natl. Acad. Sci., 1983, vol. 83,
- **DANKS et al.** J. Inherit. Metab. Dis., 1978, vol. 1, 49-53 [0006]
- **FIEGE et al.** Mol Genet Metab., Januar 2004, vol. 81 (1), 45-51 [0008]
- **CHEMICAL ABSTRACTS**, 17094-01-8 [0018]
- **BLAU et al.** Mol Genet Metab., 2001, vol. 74 (1-2), 172-185 [0018]
- **BERGE et al.** Pharmaceutical salts 1977 J.Pharm.Sci., 1977, vol. 66 (1), 1-19 [0034]
- **FUKUSHIMA T. ; NIXON J.C.** Analysis of reduced forms of biopterin in biological tissues and fluids. Anal Biochem., 1980, vol. 102 (1), 176-188 [0068]
- **FUKUSHIMA T. ; NIXON**

1546-1550 [0006]

J.C. Chromatographic analysis of pteridines. *Methods Enzymol.*, 1980, vol. 66, 429-436 [0068]

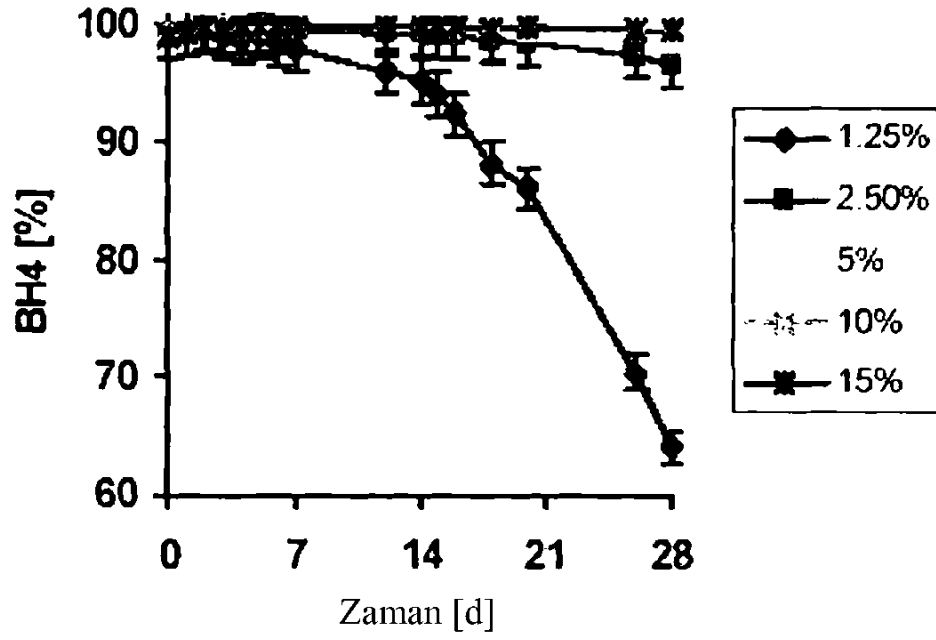
5

10

15

20

N-Asetilsistein



L-sistein

