

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 986 920**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61P 3/00** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2019 PCT/US2019/034523**  
(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2019 WO19232130**  
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2019 E 19811888 (7)**  
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2024 EP 3801536**

---

(54) Título: **Administración de sepiapterina sin alimentos para su uso en un método para aumentar la exposición plasmática a sepiapterina**

(30) Prioridad:

**30.05.2018 US 201862677943 P  
26.11.2018 US 201862771398 P  
22.03.2019 US 201962822376 P  
28.05.2019 GC 201937663**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.11.2024**

(73) Titular/es:

**PTC THERAPEUTICS MP, INC. (100.0%)  
500 Warren Corporate Center Drive  
Warren, NJ 07059, US**

(72) Inventor/es:

**SMITH, NEIL y  
REIS, JONATHAN**

(74) Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 986 920 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Administración de sepiapterina sin alimentos para su uso en un método para aumentar la exposición plasmática a sepiapterina

5

### Campo técnico

La presente divulgación se refiere a compuestos para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con BH4. En particular, la presente divulgación se refiere a sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con BH4.

10

### Antecedentes

15 La sepiapterina es un precursor de origen natural de la tetrahidrobiopterina (BH4), un cofactor esencial de origen natural de enzimas intracelulares críticas incluyendo, pero sin limitación, fenilalanina hidroxilasa (PAH) (Kaufman, 1958), tirosina hidroxilasa (TH) (Nagatsu *et al.*, 1964), triptófano hidroxilasa (TPH) (Ichiyama *et al.*, 1970), óxido nítrico sintetasas (NOS) (Kwon *et al.*, 1989), (Mayer *et al.*, 1991) y la alquilglicerol monooxigenasa (AGMO) (Tietz *et al.*, 1964). La conversión rápida de sepiapterina en BH4 se produce a través de una reducción de dos etapas en la vía de recuperación para la síntesis de BH4 (Sawabe, 2008). Una forma sintética de BH4 (por ejemplo, diclorhidrato de sapropterina) se usa como terapia para enfermedades asociadas con niveles elevados de fenilalanina plasmática, tal como fenilcetonuria (PKU). La PKU es un error congénito del metabolismo causado predominantemente por mutaciones en el gen PAH. La BH4 también se ensayó como terapia para diversos síntomas del sistema nervioso central asociados con la PKU y otras enfermedades, pero demostró tener un efecto limitado, presumiblemente debido a la incapacidad de la BH4 para cruzar la barrera hematoencefálica y/o entrar en las células cerebrales de manera eficaz (Klaiman *et al.*, 2013; Grant *et al.*, 2015).

20

25

Un trabajo reciente ha sugerido que, en comparación con la BH4, la sepiapterina administrada periféricamente posee una mayor permeabilidad a través de las membranas y, como resultado, puede acceder más fácilmente a las células del hígado, los riñones y el cerebro. Se informa que la sepiapterina se convierte rápidamente en BH4 intracelularmente, lo que eleva los niveles de BH4 en el hígado, los riñones y el cerebro (Sawabe, 2008). Como resultado, la sepiapterina puede servir como un agente terapéutico útil para enfermedades asociadas con niveles bajos de BH4 intracelular o con disfunción de diversas vías metabólicas dependientes de BH4.

30

35

El documento US 2013/0197000 A1 describe un fármaco y un alimento/bebida que contienen sepiapterina para prevenir o mejorar la disfunción cerebral.

### Sumario de la invención

40 Un primer aspecto de la invención es sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con BH4 en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sin alimentos, en donde:

45

el trastorno relacionado con BH4 es un trastorno del SNC;

la sepiapterina se administra por vía oral en una forma farmacéutica oral; y

la administración al sujeto se produce entre dos horas después de consumir alimentos hasta 30 minutos antes de consumir más alimentos.

50

En una realización, la administración aumenta la exposición plasmática a sepiapterina en el sujeto en comparación con la administración con alimentos.

En una realización, el método aumenta la exposición a sepiapterina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o el cerebro en el sujeto en comparación con la administración con alimentos.

55

En una realización, el método aumenta la tasa de absorción y/o disminuye la conversión periférica en BH4 de una forma farmacéutica oral de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, medida por la concentración de sepiapterina alcanzada en el plasma en el tiempo en el sujeto en comparación con la administración con alimentos.

60

En una realización, la cantidad eficaz es una cantidad suficiente para producir una concentración de al menos 0,5 ng/ml en el plasma del sujeto en el plazo de 1 hora desde la administración.

65

En una realización, la cantidad eficaz comprende una dosis que es al menos un 20 % inferior a la dosis suficiente para producir una concentración plasmática máxima (Cmáx) de al menos 0,5 ng/ml en el sujeto en el plazo de 1 hora desde la administración de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con alimentos.

En una realización, la cantidad eficaz es de 2,5 mg/kg a 100 mg/kg por dosis.

En una realización, la administración al sujeto se produce más de 30 minutos antes o más de cuatro horas después de consumir alimentos.

5 En una realización, la cantidad eficaz da como resultado un aumento de la concentración plasmática, del LCR y/o cerebral máxima (Cmáx) de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en comparación con la administración con alimentos.

#### 10 Breve descripción

Las referencias a métodos de tratamiento en esta descripción se deben interpretar como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del organismo humano (o animal) mediante terapia.

15 La presente divulgación se refiere al descubrimiento de que la administración de sepiapterina a un sujeto en el estado preprandial da como resultado inesperadamente una concentración plasmática máxima (Cmáx) de BH4 más baja a pesar de un aumento en la Cmáx plasmática de sepiapterina y la exposición según lo medido usando el área bajo la curva de concentración-tiempo ( $AUC_{0-\text{último}}$ ) del sujeto en comparación con la administración con alimentos. Sin desear quedarse ligados a teoría alguna, el aumento en la exposición plasmática a sepiapterina en el estado preprandial puede ser el resultado de una rápida absorción gastrointestinal, cinética de saturación de transportadores activos de sepiapterina basados en la membrana de las células hepáticas (por ejemplo, hENT2) y/o saturación de las enzimas intracelulares de sepiapterina reductasa y/o dihidrofolato reductasa responsables de la reducción de sepiapterina en BH4. Asimismo, el aumento en la Cmáx plasmática de sepiapterina da como resultado un aumento en la exposición al LCR y/o al cerebro con la posterior penetración de sepiapterina en las células cerebrales. La presente divulgación se refiere a composiciones que incluyen sepiapterina, o una sal de la misma, y a métodos para el tratamiento de trastornos relacionados con BH4. En algunas realizaciones, estas composiciones y métodos dan como resultado un aumento de la exposición en plasma, LCR y/o cerebro a sepiapterina. En algunas realizaciones, un aumento de la exposición en el cerebro a sepiapterina se determina midiendo el nivel de metabolitos de una monoamina, por ejemplo, dopamina y/o serotonina (por ejemplo, ácido homovanílico o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)) en el LCR, en donde un aumento (por ejemplo, al menos un aumento del 5 %, al menos un aumento del 10 %, al menos un aumento del 15 %, al menos un aumento del 25 %, al menos un aumento del 50 %, al menos un aumento del 75 % o al menos un aumento del 100 %) en comparación con una referencia indica una mayor exposición cerebral a sepiapterina.

35 Como se conoce en la técnica, los alimentos pueden influir en la absorción de compuestos. La absorción puede retrasarse, pero no reducirse, o puede reducirse la cantidad total del fármaco absorbido. El efecto de los alimentos puede deberse a la ralentización del tiempo de residencia gástrico o del intestino anterior, la disminución del acceso del compuesto a los sitios de absorción, la alteración de la tasa de disolución del compuesto o la alteración del pH del estómago. Debido a estos efectos, es importante que se establezca un programa de dosificación específico para los fármacos que se deben administrar aparte de las comidas o con alimentos.

40 En el presente documento se describe un método para tratar un trastorno relacionado con BH4 en un sujeto que lo necesita (por ejemplo, disminuyendo la conversión periférica de sepiapterina en BH4), administrando una cantidad eficaz de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sin alimentos, en donde: el trastorno relacionado con BH4 es un trastorno del SNC; la sepiapterina se administra por vía oral en una forma farmacéutica oral; y la administración al sujeto se produce entre dos horas después de consumir alimentos hasta 30 minutos antes de consumir más alimentos.

45 También se describe en el presente documento un método para aumentar la exposición plasmática a sepiapterina en un sujeto (por ejemplo, disminuyendo la conversión periférica de sepiapterina en BH4) que recibe terapia con sepiapterina administrando al sujeto una cantidad eficaz de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sin alimentos.

50 También se describe en el presente documento un método para aumentar la exposición en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o el cerebro a sepiapterina en un sujeto (por ejemplo, disminuyendo la conversión periférica de sepiapterina en BH4) que recibe terapia con sepiapterina administrando al sujeto una cantidad eficaz de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sin alimentos.

55 También se describe en el presente documento un método para aumentar la tasa de absorción y/o disminuir la conversión periférica en BH4 de una forma farmacéutica oral de sepiapterina según lo medido por la concentración de sepiapterina alcanzada en el plasma en el tiempo en un sujeto, mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sin alimentos.

60 En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la cantidad eficaz es una cantidad (por ejemplo, de 2,5 mg/kg a 100 mg/kg por dosis) suficiente para producir una concentración plasmática de sepiapterina de al menos 0,5 ng/ml (por ejemplo, al menos 1 ng/ml, al menos 1,5 ng/ml, al menos 2,5 ng/ml o al menos 3,5 ng/ml) en el plasma

5 del sujeto en el plazo de 1 hora desde la administración sin alimentos, por ejemplo, la cantidad eficaz incluye una dosis que es al menos un 10 % (por ejemplo, al menos un 20 %, al menos un 40 %, al menos un 60 %, al menos un 80 %, al menos un 100 % o al menos un 120 %) menor que la dosis suficiente para producir una concentración plasmática máxima (Cmáx) de al menos 0,5 ng/ml (por ejemplo, al menos al menos 1 ng/ml, al menos 1,5 ng/ml, al menos 2,5 ng/ml o al menos 3,5 ng/ml) en el plasma del sujeto en el plazo de 1 hora desde la administración de sepiapterina con alimentos.

10 En cualquiera de los métodos anteriores, la administración se produce más de 30 minutos antes o al menos 2 horas después de consumir alimentos (por ejemplo, en algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la administración se produce al menos 4 horas después de consumir alimentos, al menos 8 horas después de consumir alimentos o al menos 12 horas después de consumir alimentos). En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la sepiapterina, o una sal de la misma, se administra sin un alimento con alto contenido de proteínas. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la sepiapterina, o una sal de la misma, se administra sin un alimento con alto contenido de grasas (por ejemplo, al menos el 25, 30, 40 o 50 % de las calorías provienen de grasas). En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la sepiapterina, o una sal de la misma, se administra sin un alimento con alto contenido de proteínas y grasas. En algunas realizaciones, la sepiapterina, o una sal de la misma, se administra sin un alimento con alto contenido calórico (por ejemplo, el alimento incluye al menos 100 calorías, por ejemplo, al menos 200 calorías, al menos 300 calorías, al menos 400 calorías, al menos 500 calorías, por ejemplo, 500-1500 u 800-1000 calorías). En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la sepiapterina, o una sal de la misma, se administra sin un alimento que sea una comida, por ejemplo, desayuno, comida o cena.

15 En algunas realizaciones, la administración (que se produce más de aproximadamente 30 minutos antes o al menos 2 horas después de consumir alimentos) da como resultado un aumento (por ejemplo, al menos un 10 % (al menos un 20 %, al menos un 40 %, al menos un 60 %, al menos un 80 %, al menos un 100 % o al menos un 120 %) en la concentración plasmática, LCR y/o cerebral máxima (Cmáx) de sepiapterina en comparación con la administración con alimentos (por ejemplo, que se produce menos de 30 minutos antes de 2 horas después de consumir alimentos).

20 En algunas realizaciones, la administración (que se produce más de 30 minutos antes o al menos 2 horas después de consumir alimentos) da como resultado un aumento (por ejemplo, al menos un 10 % (al menos un 20 %, al menos un 40 %, al menos un 60 %, al menos un 80 %, al menos un 100 % o al menos un 120 %) en el grado de absorción (AUC<sub>0-último</sub>) de sepiapterina en comparación con la administración con alimentos (la administración al sujeto se produce menos de 30 minutos antes y menos de 2 horas después de consumir alimentos).

25 30 35 También se describe en el presente documento (pero no forma parte de la invención reivindicada) un método para aumentar el nivel de ácido homovanílico y/o ácido 5-hidroxiindolacético en un sujeto, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sin alimentos. En algunas realizaciones, aumenta el nivel de ácido homovanílico y/o ácido 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del sujeto. En algunas realizaciones, el nivel de ácido homovanílico y/o ácido 5-hidroxiindolacético en el sujeto (por ejemplo, en el LCR del sujeto) aumenta al menos un 5 % en comparación con el nivel anterior a la administración (por ejemplo, el nivel aumenta al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 100 %, al menos un 150 %, al menos un 200 %, al menos un 250 %, al menos un 300 % en comparación con el nivel anterior a la administración).

40 45 50 55 En algunas realizaciones, antes de la administración de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el sujeto tiene niveles de ácido homovanílico y/o ácido 5-hidroxiindolacético que son inferiores al 50 % (por ejemplo, inferiores al 40 %, inferiores al 30 %) de los niveles de un sujeto promedio (por ejemplo, el sujeto tiene niveles de ácido homovanílico en el LCR inferiores a 15 ng/ml y/o tiene niveles de ácido 5-hidroxiindolacético en el LCR inferiores a 5 ng/ml). En algunas realizaciones no reivindicadas, al sujeto no se le ha diagnosticado un trastorno relacionado con BH4. En algunas realizaciones no reivindicadas, el sujeto no presenta síntomas de un trastorno relacionado con BH4. En algunas realizaciones, después de la administración de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, los niveles de ácido homovanílico y/o ácido 5-hidroxiindolacético en el sujeto son mayores del 50 % de los niveles de un sujeto promedio (por ejemplo, el sujeto tiene niveles de ácido homovanílico en el LCR superiores a 15 ng/ml y/o tiene niveles de ácido 5-hidroxiindolacético en el LCR superiores a 5 ng/ml).

60 65 En cualquiera de las realizaciones anteriores, el sujeto padece y/o ha sido diagnosticado con un trastorno relacionado con BH4.

En las realizaciones anteriores, el trastorno relacionado con BH4 es un trastorno del SNC (tal como síndrome de Segawa, depresión, esquizofrenia, autismo o enfermedad de Parkinson).

#### Definiciones

65 En esta solicitud, a menos que resulte evidente por el contexto, (i) el término "un/uno/una" puede entenderse como "al

menos uno"; (ii) el término "o" puede entenderse como "y/o"; (iii) las expresiones "que comprende" y "que incluye" pueden entenderse que abarcan componentes o etapas detallados, ya sea que se presenten por sí mismos o junto con uno o más componentes o etapas adicionales; y (iv) el término "aproximadamente" puede entenderse que permite una variación estándar como la entenderían los expertos habituales en la técnica; y (v) cuando se proporcionan intervalos, se incluyen los extremos.

Como se usa en el presente documento, el término "administración" se refiere a la administración de una composición a un sujeto. La administración a un sujeto animal (por ejemplo, a un ser humano) puede realizarse por cualquier vía apropiada. De acuerdo con la invención, en todas las realizaciones, la administración es oral.

Una "cantidad eficaz" de un anticuerpo puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del compuesto para desencadenar la respuesta deseada. Una cantidad terapéuticamente eficaz abarca una cantidad en la que cualesquiera efectos tóxicos o perjudiciales del compuesto se ven superados por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una cantidad eficaz también abarca una cantidad suficiente para conferir un beneficio, por ejemplo, un beneficio clínico.

El término "alimento", como se usa en el presente documento, se refiere a un alimento sólido con suficiente volumen y contenido de grasa para que no se disuelva y se absorba rápidamente en el estómago. Por ejemplo, una comida, tal como desayuno, comida o cena. La expresión "con alimentos", como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de una composición entre aproximadamente 30 minutos antes y aproximadamente dos horas después de comer, por ejemplo, comer una comida. Las expresiones "sin alimentos", "en ayunas", o "con el estómago vacío", se refieren a la condición de no haber consumido alimentos sólidos durante al menos aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 30 minutos antes de consumir más alimentos.

La expresión "composición farmacéutica", como se usa en el presente documento, representa una composición que contiene un compuesto descrito en el presente documento formulado con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se pueden formular composiciones farmacéuticas, por ejemplo, para administración oral en una forma farmacéutica unitaria (por ejemplo, un comprimido, cápsula, comprimido oblongo, cápsula de gel, suspensión, solución o jarabe); para administración tópica (por ejemplo, como una crema, gel, loción o ungüento); para administración intravenosa (por ejemplo, como una solución estéril libre de émbolos de partículas y en un sistema de disolventes adecuado para uso intravenoso); o en cualquier otra formulación farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de sepiapterina incluyen aquellas que están dentro del alcance de un buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y están en línea con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, se describen sales farmacéuticamente aceptables en: Berge *et al.*, J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 y en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl y C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos descritos en el presente documento, o por separado haciendo reaccionar un grupo de base libre con un ácido orgánico adecuado.

Con frecuencia, los compuestos se preparan o se usan como sales farmacéuticamente aceptables preparadas como productos de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos farmacéuticamente aceptables adecuados y los métodos para la preparación de las sales apropiadas se conocen bien en la técnica. Las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos.

Las sales de adición de ácido representativas incluyen sales de acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, besilato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, gentisato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, undecanoato y valerato.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" o "paciente" se refiere a cualquier organismo al que se puede administrar un compuesto o composición descritos en el presente documento, por ejemplo, con fines experimentales, de diagnóstico, profilácticos y/o terapéuticos. Los sujetos típicos incluyen cualquier animal (por ejemplo, mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y seres humanos). Un sujeto puede buscar o necesitar tratamiento, requerir tratamiento, estar recibiendo tratamiento, estar recibiendo tratamiento en el futuro, o ser un ser humano o animal que está bajo el cuidado de un profesional capacitado para una enfermedad o afección particular.

La expresión "trastorno relacionado con BH4", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier enfermedad o trastorno que pueda derivar un beneficio terapéutico de la modulación del nivel o la actividad de BH4.

Los trastornos relacionados con BH4 incluyen deficiencia primaria de BH4, deficiencia de GTPCH, deficiencia de 6-piruviol-tetrahidropterina sintasa (PTPS), deficiencia de DHPR, deficiencia de sepiapterina reductasa, distonía sensible a la dopamina, síndrome de Segawa, deficiencia de tirosina hidroxilasa, fenilcetonuria, deficiencia de DNAJC12, enfermedad de Parkinson, depresión debido a la enfermedad de Parkinson, impulsividad en pacientes con Parkinson, 5 depresión mayor, espectro autista, TDAH, esquizofrenia, trastorno bipolar, isquemia cerebral, síndrome de las piernas inquietas, trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad, agresión en la enfermedad de Alzheimer, trastornos cerebrovasculares, espasmo después de hemorragia subaracnoidea, miocarditis, vasoespasmo coronario, hipertrofia cardíaca, arteriosclerosis, hipertensión, trombosis, infecciones, choque por endotoxinas, cirrosis hepática, estenosis pilórica hipertrófica, lesión de la mucosa gástrica, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, impotencia o 10 hipoglucemias. De acuerdo con la invención, en todas las realizaciones descritas en el presente documento, el trastorno relacionado con BH4 es un trastorno del SNC (tal como síndrome de Segawa, depresión, esquizofrenia, autismo o enfermedad de Parkinson).

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "tratado", o "que trata" significan tanto tratamiento terapéutico como medidas profilácticas o preventivas, en donde el objetivo es impedir o ralentizar (disminuir) una afección fisiológica, trastorno o enfermedad no deseada, u obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen el alivio de los síntomas; la disminución del alcance de la afección, trastorno o enfermedad; la estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de salud, trastorno o enfermedad; retraso en el inicio o ralentización de la afección, avance del trastorno o enfermedad; mejora de la 15 afección, trastorno o patología o remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable; una mejora de al menos un parámetro físico medible, no necesariamente discernible por el paciente; o potenciación o mejora de la afección, trastorno o enfermedad. El tratamiento incluye obtención de una respuesta clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios. El tratamiento también incluye prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

#### **Breve descripción de los dibujos**

La **figura 1** es un gráfico que ilustra la concentración plasmática media de BH4 en el tiempo en sujetos alimentados y en ayunas. 30 La **figura 2** es un gráfico que ilustra la concentración plasmática media de sepiapterina en el tiempo en sujetos alimentados y en ayunas.

#### **Descripción detallada**

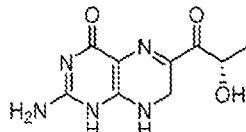
35 Los presentes inventores han descubierto que la administración de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sin alimentos da como resultado inesperadamente un aumento en la exposición a sepiapterina en plasma, LCR y/o cerebro de un sujeto. Por consiguiente, la presente divulgación se refiere a composiciones que incluyen sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y a métodos para el tratamiento de trastornos relacionados con BH4 que pueden dar como resultado un aumento de la exposición a sepiapterina en 40 plasma, LCR y/o cerebral.

#### **Sepiapterina**

45 La sepiapterina pasa a la célula y se convierte en 7,8-dihidrobiopteroquina por la sepiapterina reductasa. A continuación, la 7,8-dihidrobiopteroquina se convierte en BH4 a través de la reducción por la dihidrofolato reductasa.

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, la administración de sepiapterina sin alimentos puede dar como resultado 50 un aumento de la exposición plasmática, del LCR y/o cerebral a la sepiapterina al aumentar la tasa de absorción de la sepiapterina. A medida que la sepiapterina pasa a través de las membranas celulares de manera eficiente, si la sepiapterina administrada se absorbe rápidamente, por ejemplo, al administrarse con el estómago vacío, los transportadores activos de sepiapterina y/o las enzimas sepiapterina reductasa en las células pueden saturarse, lo que da como resultado que al menos una parte de la sepiapterina administrada no ingrese a las células y/o salga de la célula sin reducirse en 7,8-dihidrobiopteroquina. Este exceso de sepiapterina en el plasma puede entonces atravesar 55 la barrera hematoencefálica (BHE) y entrar en las células cerebrales antes de convertirse en BH4, lo que da lugar a niveles más altos de BH4 en el cerebro (y/o LCR) en comparación con la administración con alimentos, lo que reduce la tasa de absorción de sepiapterina y puede no dar lugar a la saturación de los transportadores de sepiapterina y las enzimas sepiapterina reductasa intracelulares. Por lo tanto, la administración de sepiapterina sin alimentos da lugar inesperadamente a un aumento de la concentración máxima en plasma, LCR y/o cerebro (Cmáx) y/o el grado de absorción ( $AUC_{0-\text{último}}$ ) de sepiapterina en comparación con la administración con alimentos. El aumento de los niveles 60 de sepiapterina en el plasma, LCR y/o cerebro puede ser beneficioso en el tratamiento de determinados trastornos por BH4, por ejemplo, trastornos del SNC relacionados con BH4.

La sepiapterina tiene la estructura:



Sepiapterina

La sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se puede formular en una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento incluye el 20-30 % de sepiapterina, o una sal de la misma, en peso total, por ejemplo, 20 %, 22 %, 25 %, 27 % o el 30 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye más del 20 % de sepiapterina en peso total, por ejemplo, más del 25 %, más del 30 %, más del 40 %, más del 50 %, más del 60 %, más del 70 %, más del 80 % o más del 90 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye menos del 20 % de sepiapterina en peso total, por ejemplo, menos del 20 %, menos del 15 %, menos del 10 % o menos del 5 %.

También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que incluye sepiapterina, o una sal de la misma, y menos del 10 % en peso corporal total de un antioxidante, por ejemplo, 9 %, 7 %, 5 %, 3 %, 1 %, 0,5 %, 0,25 % o el 0,1 %. El antioxidante puede ser ácido ascórbico. En algunas realizaciones, la relación de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con respecto al antioxidante es 1:1, por ejemplo, 2:1, 5:1, 7:1 o 10:1. La composición farmacéutica puede incluir el 20-30 % de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en peso total, por ejemplo, 20 %, 22 %, 25 %, 27 % o el 30 %. La composición farmacéutica puede incluir además un dispersante, por ejemplo, croscarmelosa de sodio. La composición farmacéutica puede incluir el 0,1-1,5 % de dispersante en peso total, por ejemplo, 0,1 %, 0,5 %, 1 % o el 1,5 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye al menos un agente antiaglomerante, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal o celulosa microcristalina. La composición farmacéutica puede incluir el 65-75 % de agente antiaglomerante en peso total, por ejemplo, 65 %, 67 %, 70 %, 73 % o el 75 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye tanto dióxido de silicio coloidal como celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye de celulosa microcristalina al 60-65 % en peso total y dióxido de silicio coloidal al 5-7 % en peso total. En algunas realizaciones, la forma cristalina de sepiapterina se formula como partículas de un tamaño inferior a 140 µm, por ejemplo, 120 µm, 110 µm, 100 µm, 90 µm, 80 µm, 70 µm, 60 µm, 50 µm, 40 µm, 30 µm, 20 µm, 10 µm o 5 µm. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye menos del 1 % de una impureza tal como lactoilpterina, por ejemplo, la composición incluye menos del 0,9 %, menos del 0,8 %, menos del 0,7 %, menos del 0,6 %, menos del 0,5 %, menos del 0,4 %, menos del 0,3 % o menos del 0,2 %.

En algunas realizaciones, la sepiapterina es una sal de sepiapterina, por ejemplo, con ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido malónico, ácido tartárico (por ejemplo, ácido L-tartárico), ácido fosfórico, ácido gentísico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido acético o ácido nicotínico.

En algunas realizaciones, la sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, está en forma cristalina. La base libre de sepiapterina cristalina o una forma cristalina de una sal de sepiapterina puede presentarse como un anhidrato (por ejemplo, sin tener agua o disolvente unido o hidratación o solvatación) o como un hidrato, un hidrato parcial (por ejemplo, hemihidrato, sesquihidrato y similares), como un dihidrato, un trihidrato o similares, en donde la forma cristalina se une a agua de hidratación o una molécula de disolvente asociada con la forma cristalina de sepiapterina o una sal de la misma. En una realización, la sepiapterina cristalina se presenta como un monohidrato o como un hemihidrato.

En algunas realizaciones, la sepiapterina, o una sal de la misma, está presente en una forma cristalina. En algunas realizaciones, la forma cristalina de sepiapterina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayos X Cu K $\alpha$  que tienen picos expresados como 2 $\theta$  al menos a aproximadamente 9,7, aproximadamente 10,2 y aproximadamente 11,3°. En otras realizaciones, la forma cristalina de sepiapterina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayos X Cu K $\alpha$  que tienen picos expresados como 2 $\theta$  al menos a aproximadamente 9,7, aproximadamente 10,2, aproximadamente 11,3, aproximadamente 14,0, aproximadamente 14,6, aproximadamente 19,9, aproximadamente 22,2, aproximadamente 25,3 y aproximadamente 32,4°.

También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que incluye un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser cualquiera de los usados convencionalmente y está limitado únicamente por consideraciones fisicoquímicas, tales como solubilidad y la vía de administración. Un experto en la técnica apreciará que, además de las siguientes composiciones farmacéuticas descritas, la sepiapterina se puede formular como complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de ciclodextrina o liposomas.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento, por ejemplo, vehículos, adyuvantes, excipientes o diluyentes, son bien conocidos por los expertos en la técnica y están fácilmente disponibles para el público. Se prefiere que el excipiente farmacéuticamente aceptable sea uno que sea químicamente inerte a la sepiapterina y que no tenga efectos secundarios perjudiciales ni toxicidad en las condiciones de uso.

5

#### *Antioxidantes*

La sepiapterina es propensa a una rápida oxidación cuando se expone al aire. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir antioxidantes. El antioxidante puede minimizar la degradación oxidativa de la sepiapterina. Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero sin limitación, ácido ascórbico, tocopherol, retinol, palmitato de ascorbilo, N-acetilcisteína, glutatión, ácido etilendiaminotetraacético, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiourea, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y vitamina E. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen ácido ascórbico, tocopherol, retinol, palmitato de ascorbilo, N-acetilcisteína, glutatión, hidroxitolueno butilado y/o hidroxianisol butilado como antioxidantes.

10

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye menos del 10 % de antioxidante en peso, por ejemplo, menos del 9 %, menos del 8 %, menos del 7 %, menos del 6 %, menos del 5 %, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 %, menos del 1 %, o está sustancialmente libre de antioxidante. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye el 2-9 % de antioxidante en peso total, por ejemplo, 2-4 %, 3-5 %, 4-6 %, 5-7 %, 6-8 % o el 7-9 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el 5-100 % de la dosis diaria máxima de la USP del antioxidante, por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o el 100 % de la dosis diaria máxima de la USP del antioxidante. En algunas realizaciones, la relación de sepiapterina con respecto al antioxidante es de al menos 1:1, por ejemplo, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1.

15

#### *Dispersantes*

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen al menos un dispersante. El dispersante puede hacer que las partículas de la formulación se separen, por ejemplo, que liberen sus sustancias medicinales al entrar en contacto con la humedad. Los ejemplos de dispersantes incluyen, pero sin limitación, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa (por ejemplo, sal de croscarmelosa, por ejemplo, croscarmelosa de sodio), almidón (por ejemplo, glicolato sódico de almidón) o ácido algínico. En algunas realizaciones, el dispersante en la composición farmacéutica es una carboximetilcelulosa, tal como una sal farmacéuticamente aceptable de croscarmelosa. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede incluir el 0,1-1,5 % de dispersante en peso total, por ejemplo, 0,1 %, 0,5 %, 1 % o el 1,5 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye menos del 1,5 % de dispersante, por ejemplo, menos del 1 %, menos del 0,5 % o menos del 0,1 %.

20

#### *Agentes antiaglomerantes*

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen al menos un agente antiaglomerante. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen al menos dos agentes antiaglomerantes. Los agentes antiaglomerantes de ejemplo incluyen dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, fosfato trícálcico, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, bicarbonato de sodio, ferrocianuro de sodio, ferrocianuro de potasio, ferrocianuro de calcio, fosfato de calcio, silicato de sodio, dióxido de silicio coloidal, silicato de calcio, trisilicato de magnesio, polvo de talco, aluminosilicato de sodio, silicato de aluminio y potasio, aluminosilicato de calcio, bentonita, silicato de aluminio, ácido esteárico y polidimetilsiloxano. En algunas realizaciones, el al menos un agente antiaglomerante es dióxido de silicio coloidal o celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede incluir el 65-75 % de agente antiaglomerante en peso total, por ejemplo, 65 %, 67 %, 70 %, 73 % o el 75 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye tanto dióxido de silicio coloidal como celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye de celulosa microcristalina al 60-65 % en peso total y dióxido de silicio coloidal al 5-7 % en peso total.

25

#### *Vehículo de dosificación*

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se combinan con un vehículo de dosificación antes de la administración, por ejemplo, un vehículo de dosificación con una viscosidad de aproximadamente 50-1750 centipoise (cP). Un tipo de agente de suspensión que se puede usar es una combinación de glicerina y sacarosa en agua (por ejemplo, mezcla oral MEDISCAO con glicerina al 2,5 % y sacarosa al 27 % en agua). Se puede añadir una cantidad apropiada de composición a la mezcla de vehículo de dosificación y agitarla para suspender la composición justo antes de la administración.

También pueden usarse otros agentes de suspensión como vehículo de dosificación. Los agentes de suspensión de ejemplo incluyen agar, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, carragenina, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, polietilenglicol, povidona, tragacanto, goma xantana u otros agentes de suspensión conocidos en la técnica.

**Dosificación**

- 5 La sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se puede usar en cualquier dosis adecuada. Las  
dosis y regímenes de dosificación adecuados se pueden determinar mediante técnicas convencionales de  
determinación de intervalo. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas, que son inferiores  
a la dosis óptima. Posteriormente, la dosificación se aumenta en pequeños aumentos hasta que se alcanza el efecto  
óptimo en las circunstancias dadas. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en  
porciones durante el día, si se desea. En dosis adecuadas y con la administración adecuada de determinados  
compuestos, la presente divulgación proporciona una amplia gama de respuestas. Típicamente, las dosis varían de  
aproximadamente 2,5 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal del paciente que se está tratando/día. Por  
ejemplo, en las realizaciones, la sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede  
administrarse en una cantidad de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg, de aproximadamente  
15 40 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg, de  
aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente  
100 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 2,5 mg/kg a  
aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 2,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o de aproximadamente  
2,5 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el  
efecto terapéutico deseado.
- 20 25 30 35 40 45 50 55 60
- En algunas realizaciones, la dosis es una cantidad suficiente para producir niveles de BH4 en el SNC (por ejemplo, cerebro), por ejemplo, según lo medido en el LCR y/o suficientes para producir resultados terapéuticos, por ejemplo, niveles aumentados de serotonina o dopamina en el SNC. En algunas realizaciones, un aumento de BH4 en el SNC se mide determinando el nivel de metabolitos de una monoamina, por ejemplo, serotonina y/o dopamina (por ejemplo, ácido homovanílico o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)) en el LCR, en donde un aumento de metabolitos en el LCR indica un aumento en los niveles de BH4 en el SNC (por ejemplo, cerebro). En algunas realizaciones, la dosis es una cantidad suficiente para aumentar los niveles de BH4 al menos dos veces más que los niveles de BH4 antes de la administración según lo medido en el plasma o un órgano del sujeto, por ejemplo, el hígado del sujeto.
- La sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se puede usar en la preparación de formulaciones líquidas, tal como en forma de una solución, suspensión o emulsión. Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) cápsulas, sobres, comprimidos, pastillas para chupar y trociscos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, en forma de sólidos o gránulos; (b) polvos; (c) soluciones líquidas, tal como una cantidad eficaz del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Se prefieren las formas farmacéuticas orales sólidas, tales como las formas en cápsula, las formas en comprimido y las formas en polvo. Las formas en cápsula pueden ser de tipo de gelatina de recubrimiento blando o duro habitual que contienen, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas en comprimido pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes desgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saporíferos y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas en pastillas para chupar pueden comprender el principio activo en un sabor, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles y similares que contienen, además del principio activo, excipientes de este tipo, como se conocen en la técnica.
- Las formulaciones adecuadas para administración oral y/o parenteral (no forman parte de la invención reivindicada) incluyen soluciones de inyección estériles isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. El compuesto se puede administrar en un diluyente fisiológicamente aceptable en un excipiente farmacéutico, tal en forma de un líquido estéril o una mezcla de líquidos, incluyendo agua,

- solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol, tal como etanol, alcohol bencílico o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol y otros alcoholes de polietileno, glicerol cetales, tal como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tal como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o glicérido, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o detergente, agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa o carboximethylcelulosa o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.
- 5 También se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas en una fórmula tolerable por vía oral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de sepiapterina y menos del 10 % de antioxidante. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una formulación granular que se dispersa en un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, la composición puede mezclarse en agua y ser ingerida por un paciente (por ejemplo, durante el transcurso de 5 a 10 minutos). Se encuentran formulaciones adecuadas para su uso como se describe en el presente documento en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadelfia, PA 22.<sup>a</sup> ed., 2010. Excepto en la medida en que cualquier excipiente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas. Por otra parte, para la administración a un animal (por ejemplo, un ser humano), se entenderá que las preparaciones deben cumplir con la esterilidad, la pirogenicidad, los estándares generales de seguridad y la pureza según las exigencias de las normas de la Oficina de normas biológicas de la FDA.
- 10 20 *Forma farmacéutica sólida para administración oral*
- Las formulaciones para uso oral incluyen partículas que contienen el uno o más principios activos en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, y tales formulaciones son conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Patentes de EE. UU. N.º: 5.817.307, 5.824.300, 5.830.456, 5.846.526, 5.882.640, 5.910.304, 6.036.949, 6.036.949, 6.372.218). Los excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes (por ejemplo, sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones, incluyendo almidón de patata, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lactosa, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de sodio); agentes de granulación y disgregantes (por ejemplo, derivados de celulosa que incluyen celulosa microcristalina, almidones, incluyendo almidón de patata, croscarmelosa de sodio, alginatos o ácido algínico); agentes aglutinantes (por ejemplo, sacarosa, glucosa, sorbitol, goma arábiga, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, carboximethylcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol); y agentes lubricantes, deslizantes, antiadhesivos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de cinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco) y agentes antiaglomerantes (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, fosfato trícálico, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, bicarbonato de sodio, ferrocianuro de sodio, ferrocianuro de potasio, ferrocianuro de calcio, fosfato de calcio, silicato de sodio, dióxido de silicio coloidal, silicato de calcio, trisilicato de magnesio, polvo de talco, aluminosilicato de sodio, silicato de aluminio y potasio, aluminosilicato de calcio, bentonita, silicato de aluminio, ácido esteárico, polidimetilsiloxano). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes saporíferos, plastificantes, humectantes y agentes tamponantes. En algunas realizaciones, los excipientes (por ejemplo, agentes saporíferos) se empaquetan con la composición. En algunas realizaciones, los excipientes (por ejemplo, saporíferos) se empaquetan por separado de la composición (por ejemplo, se combinan con la composición antes de la administración).
- 25 30 35 40 45 50 55 55 60 65 Las composiciones sólidas descritas en el presente documento pueden incluir un recubrimiento adaptado para proteger la composición de cambios químicos no deseados, (por ejemplo, degradación química antes de la liberación de las sustancias activas). El recubrimiento puede aplicarse sobre la forma farmacéutica sólida de una manera similar a la descrita en *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, anteriormente.
- Los polvos y los gránulos pueden prepararse usando los ingredientes mencionados anteriormente de una manera convencional usando, por ejemplo, un mezclador, un aparato de lecho fluido, un aparato de gelatinización, un granulado de rotor, equipo de extrusión/esferonización o de secado por pulverización.
- Métodos de tratamiento**
- De nuevo, las referencias a métodos de tratamiento en esta descripción se deben interpretar como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del organismo humano (o animal) mediante terapia.
- La sepiapterina puede servir como un agente terapéutico útil para enfermedades asociadas con niveles bajos de BH4 intracelular o con disfunción de diversas vías metabólicas dependientes de BH4, incluyendo deficiencia primaria de BH4, deficiencia de GTPCH, deficiencia de 6-piruviol-tetrahidropterina sintasa (PTPS), deficiencia de DHPR, deficiencia de sepiapterina reductasa, distonía sensible a la dopamina, síndrome de Segawa, deficiencia de tirosina hidroxilasa, fenilcetonuria, deficiencia de DNAJC12, enfermedad de Parkinson, depresión debido a la enfermedad de Parkinson, impulsividad en pacientes con Parkinson, depresión mayor, espectro autista, TDAH, esquizofrenia, trastorno bipolar, isquemia cerebral, síndrome de las piernas inquietas, trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad,

- agresión en la enfermedad de Alzheimer, trastornos cerebrovasculares, espasmo después de hemorragia subaracnoidea, miocarditis, vasoespasmo coronario, hipertrofia cardíaca, arterioesclerosis, hipertensión, trombosis, infecciones, choque por endotoxinas, cirrosis hepática, estenosis pilórica hipertrófica, lesión de la mucosa gástrica, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, impotencia e hipoglucemia. Por lo tanto, las diversas formas de sepiapterina, o una sal de la misma, descritas en el presente documento se pueden administrar a un paciente en una cantidad eficaz para obtener un tratamiento o mejora de la enfermedad, trastorno o afección. De acuerdo con la invención, el trastorno relacionado con BH4 es un trastorno del SNC.
- La sepiapterina, o una sal de la misma, se administra sin alimentos. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la sepiapterina, o una sal de la misma, se administra sin un alimento con alto contenido de proteínas. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la sepiapterina, o una sal de la misma, se administra sin un alimento con alto contenido de grasas (por ejemplo, al menos el 25, 30, 40 o 50 % de las calorías provienen de grasas). En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la sepiapterina, o una sal de la misma, se administra sin un alimento con alto contenido de proteínas y grasas. En algunas realizaciones, la sepiapterina, o una sal de la misma, se administra sin un alimento con alto contenido calórico (por ejemplo, el alimento incluye al menos 100 calorías, por ejemplo, al menos 200 calorías, al menos 300 calorías, al menos 400 calorías, al menos 500 calorías, por ejemplo, 500-1500 u 800-1000 calorías). En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la sepiapterina, o una sal de la misma, se administra sin una comida, por ejemplo, desayuno, comida o cena.
- La cantidad de dosificación real de una composición descrita en el presente documento administrada a un paciente se puede determinar por factores físicos y fisiológicos tales como el peso corporal, la gravedad de la afección, el tipo de enfermedad que se está tratando, las intervenciones terapéuticas anteriores o concurrentes, la idiopatía del paciente y la vía de administración. Dependiendo de la dosificación y la vía de administración, el número de administraciones de una dosificación preferida y/o una cantidad eficaz pueden variar de acuerdo con la respuesta del sujeto. El médico responsable de la administración, en todo caso, determinará la concentración del uno o más principios activos y la una o más dosis adecuadas para el sujeto individual.
- En algunas realizaciones, los pacientes reciben 2,5 mg/kg/día, 5 mg/kg/día, 10 mg/kg/día, 20 mg/kg/día, 40 mg/kg/día, 60 mg/kg/día u 80 mg/kg/día. Los pacientes pueden recibir la composición farmacéutica que incluye sepiapterina una vez al día o dos veces al día durante el período de tratamiento. En algunas realizaciones, los pacientes continúan con sus otros medicamentos actuales para el trastorno relacionado con BH4 (por ejemplo, L-dopa/carbidopa, 5HTP, melatonina, inhibidores de la MAO y agonistas del receptor de dopamina según lo prescrito) excepto por la complementación con BH4 (si están tomando BH4). Es posible que no se permita que los pacientes tomen ningún fármaco que se sepa que inhibe la síntesis de folato (por ejemplo, metotrexato, pemetrexed o trimetrexato).
- En algunas realizaciones, los pacientes que están tomando BH4 interrumpen la administración de BH4 (es decir, se elimina la BH4). Se pueden obtener muestras de sangre para determinar las concentraciones de Phe durante el período de eliminación de BH4 7, 5, 3 y 1 día antes del tratamiento con la composición farmacéutica descrita en el presente documento o hasta que los niveles de Phe en sangre sean >360 µmol/l en cualquier momento durante el período de eliminación de BH4. En algunas realizaciones, se analizan muestras de sangre previas a la dosis para determinar la presencia de sepiapterina, Phe, BH4 y tirosina (Tyr).
- Ejemplos**
- Ejemplo 1. Evaluación del efecto de los alimentos sobre la administración de sepiapterina**
- Método: Los sujetos recibieron 2 dosis orales de sepiapterina (10 mg/kg) separadas por 1 semana en estado preprandial y postprandial. Los sujetos recibieron una comida estándar rica en grasas (aproximadamente el 50 por ciento del contenido calórico total de la comida) y rica en calorías (aproximadamente de 800 a 1000 calorías) comenzando 30 minutos antes de recibir su segunda dosis oral de sepiapterina el día 8.
- El muestreo para el análisis farmacocinético se realizó antes de la dosis los días 1 y 8 (en los 30 minutos antes de la dosificación) y 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h y 24 h después de las dosis de los días 1 y 8. Las concentraciones sanguíneas de sepiapterina y BH4 se analizaron por MNG Labs.
- El líquido cefalorraquídeo (LCR) de sujetos seleccionados se extrae mediante punción lumbar el día 1 (antes de la dosis) y el día 7 (es decir, después de la dosificación diaria durante 7 días) aproximadamente 30 minutos desde el momento de la concentración plasmática máxima observada de BH4 (Tmáx) según se determina a partir del análisis de sangre.
- El líquido cefalorraquídeo (LCR) se analiza por MNG Labs. Se proporcionan estadísticas descriptivas para caracterizar cualquier cambio en el metabolismo de los neurotransmisores entre los resultados de las muestras del día 1 y del día 7.
- Resultados: Como se muestra en las Tablas 1 y 2 a continuación y en la figura 1, sorprendentemente, la Cmáx de

# ES 2 986 920 T3

BH4 en el plasma fue mucho menor en los sujetos cuando ayunaron antes de la administración en comparación con los sujetos a los que se les dio alimento antes de la administración.

Tabla 1. Resumen de la concentración de BH4 en plasma de sujetos en ayunas

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

5

Tabla 2. Resumen de la concentración de BH4 en plasma de sujetos alimentados

	Tiempo (horas)							
	0	0,5	1	2	4	8	12	24
Media (nM)	8,43	33,32	165,79	586,90	1098,85	520,33	161,39	19,27
DE (nM)	1,45	21,70	82,02	249,26	289,74	192,50	58,43	8,20
Mediana (nM)	8,50	30,95	160,00	554,00	1010,60	485,00	142,30	16,15
Mínimo (nM)	6,00	8,90	42,30	298,90	750,80	252,70	90,40	12,10
Máximo (nM)	11,00	76,40	369,00	1199,90	1566,70	926,30	261,10	40,10

Además, como se muestra en las Tablas 3 y 4 a continuación y la figura 2, sorprendentemente, la Cmáx de sepiapterina en el plasma fue mucho más alta en sujetos que ayunaron antes de la administración en comparación con sujetos a los que se les dio alimento antes de la administración.

10

Tabla 3. Resumen de la concentración de sepiapterina en plasma de sujetos en ayunas

	Tiempo (horas)							
	0	0,5	1	2	4	8	12	24
Media (nM)	0	2,85	5,43	4,63	1,88	0	0	0
DE (nM)	0	2,67	2,22	1,36	1,48	0	0	0
Mediana (nM)	0	2,32	4,82	4,71	2,37	0	0	0
Mínimo (nM)	0	0	3,15	2,52	0	0	0	0
Máximo (nM)	0	7,23	10,19	6,65	3,93	0	0	0

Tabla 4. Resumen de la concentración de sepiapterina en plasma de sujetos alimentados

	Tiempo (horas)							
	0	0,5	1	2	4	8	12	24
Media (nM)	0	0,63	2,38	2,96	2,96	0,18	0	0
DE (nM)	0	1,17	1,66	1,88	1,53	0,63	0	0
Mediana (nM)	0	0	2,42	2,91	2,50	0	0	0
Mínimo (nM)	0	0	0	0	0	0	0	0
Máximo (nM)	0	3,22	4,57	5,92	5,56	2,19	0	0

15

Además, como se muestra en la Tabla 5, el AUC<sub>0-24</sub> y el AUC<sub>0-inf</sub> fueron mucho más altos en los sujetos en ayunas a los que se les administró sepiapterina que en los sujetos a los que se les administró BH4. Seis sujetos recibieron sepiapterina en cada grupo y tres sujetos recibieron BH4 en cada grupo donde se administró este tratamiento.

20

Tabla 5. Resumen de los parámetros farmacocinéticos para BH4 después de la administración de una dosis única de sepiapterina o BH<sub>4</sub> en sujetos en ayunas.

		<b>Dosis de sepiapterina o BH4 (mg/kg)</b>				
<b>Parámetro</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>2,5</b>	<b>7,5</b>	<b>20</b>	<b>40</b>	<b>80</b>
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	sepiapterina	57	101	138	173	321
	BH4	16	46	84	NE	NE
$T_{\text{máx}}$ (h)	sepiapterina	3,7	3,7	3,7	4,0	3,7
	BH4	4,0	4,1	2,3	NE	NE
$AUC_{0-24}$ (ng.h/ml)	sepiapterina	397	762	943	1204	1980
	BH4	162	355	612	NE	NE
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	sepiapterina	430	784	1064	1170	2080
	BH4	248	363	644	NE	NE

5 Los valores mostrados son medias de las concentraciones plasmáticas de BH4 tras la administración en las dosis mostradas.

#### OTRAS REALIZACIONES

10 Debe entenderse que aunque la presente divulgación se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, se pretende que la descripción anterior ilustre, y no limite, el alcance de la presente divulgación, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. La sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con BH4 en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sin alimentos, en donde:
  - el trastorno relacionado con BH4 es un trastorno del SNC;
  - la sepiapterina se administra por vía oral en una forma farmacéutica oral; y
  - la administración al sujeto se produce entre dos horas después de consumir alimentos hasta 30 minutos antes de consumir más alimentos.
2. La sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la administración aumenta la exposición plasmática a sepiapterina en el sujeto en comparación con la administración con alimentos.
3. La sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método aumenta la exposición a sepiapterina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o el cerebro en el sujeto en comparación con la administración con alimentos.
4. La sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método aumenta la tasa de absorción y/o disminuye la conversión periférica en BH4 de una forma farmacéutica oral de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, medida por la concentración de sepiapterina alcanzada en el plasma en el tiempo en el sujeto en comparación con la administración con alimentos.
5. La sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cantidad eficaz es una cantidad suficiente para producir una concentración de al menos 0,5 ng/ml en el plasma del sujeto en el plazo de 1 hora desde la administración.
6. La sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la cantidad eficaz comprende una dosis que es al menos un 20 % inferior a la dosis suficiente para producir una concentración plasmática máxima (Cmáx) de al menos 0,5 ng/ml en el sujeto en el plazo de 1 hora desde la administración de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con alimentos.
7. La sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la cantidad eficaz es de 2,5 mg/kg a 100 mg/kg por dosis.
8. La sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la administración al sujeto se produce más de 30 minutos antes o más de cuatro horas después de consumir alimentos.
9. La sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la cantidad eficaz da como resultado un aumento de la concentración plasmática, del LCR y/o cerebral máxima (Cmáx) de sepiapterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en comparación con la administración con alimentos.

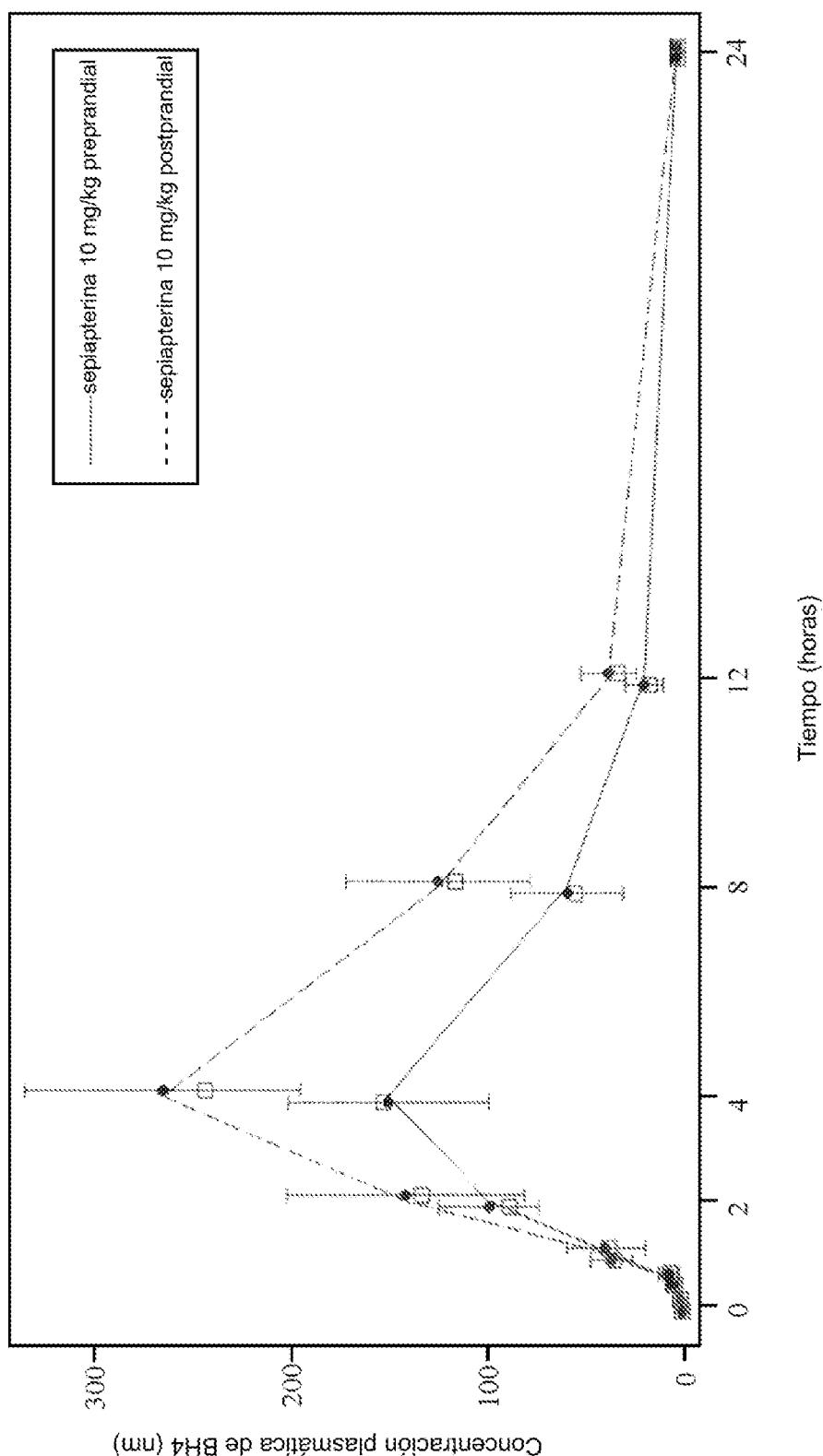


FIG. 1

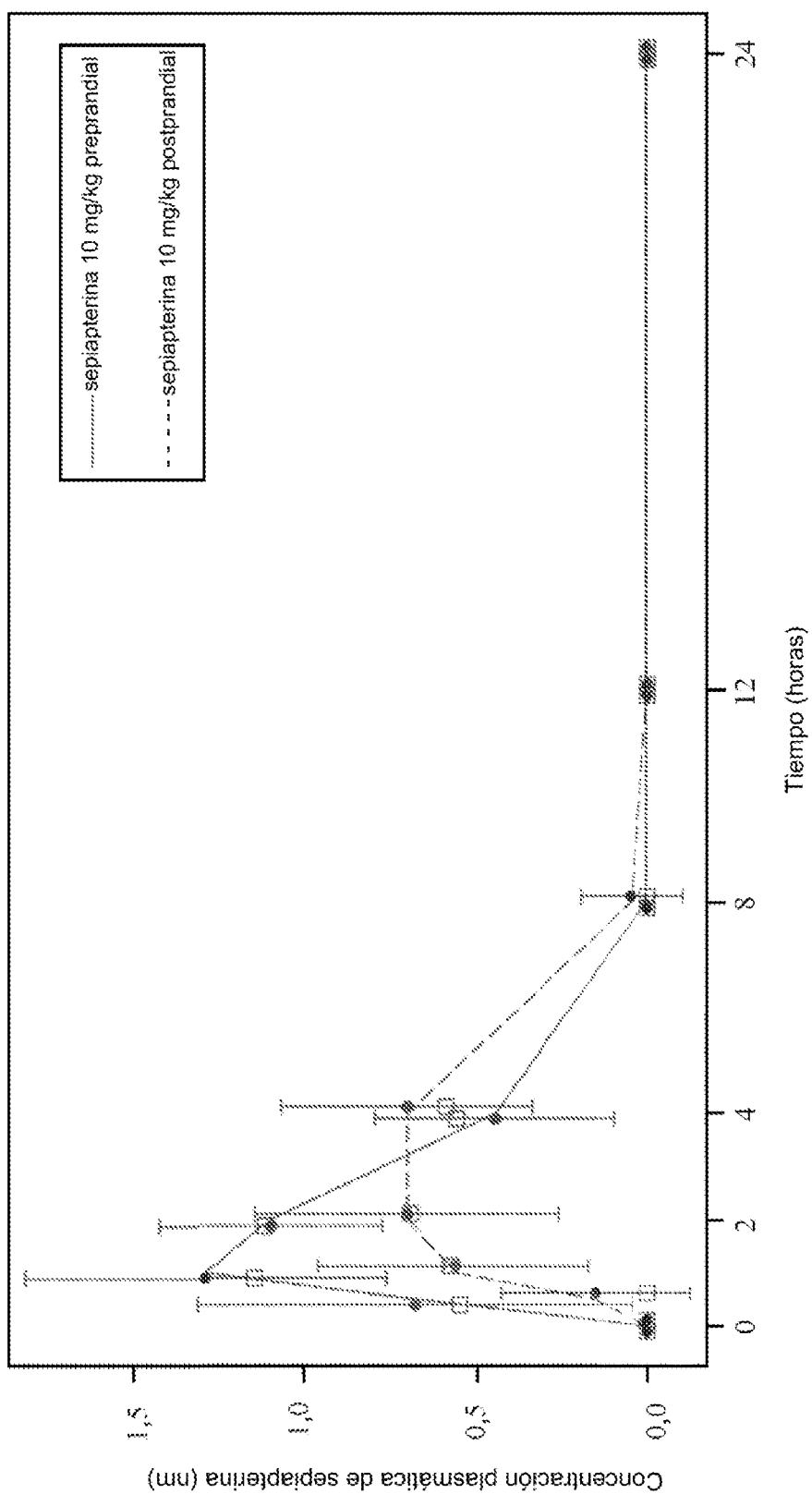


FIG. 2