



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020024329-9 A2



(22) Data do Depósito: 30/05/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 23/02/2021

(54) Título: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA AUMENTAR EXPOSIÇÃO DE PLASMA DE TETRA-HIDROBIOPTERIN

(51) Int. Cl.: A61K 31/519; A61K 9/20.

(30) Prioridade Unionista: 22/03/2019 US 62/822,365; 26/11/2018 US 62/771,397; 30/05/2018 US 62/677,926.

(71) Depositante(es): PTC THERAPEUTICS MP, INC..

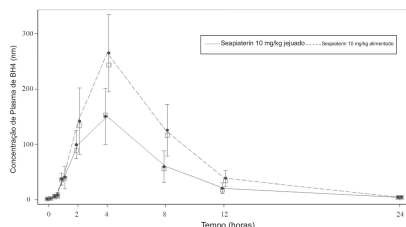
(72) Inventor(es): NEIL SMITH; JONATHAN REIS.

(86) Pedido PCT: PCT US2019034515 de 30/05/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/232126 de 05/12/2019

(85) Data da Fase Nacional: 27/11/2020

(57) Resumo: "COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA AUMENTAR EXPOSIÇÃO DE PLASMA DE TETRA-HIDROBIOPTERIN". A presente invenção refere-se a composições incluindo sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste e métodos para o tratamento de distúrbios relacionados a BH4. Em algumas concretizações, estas composições e métodos resultam em um aumento na exposição de plasma de BH4.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA AUMENTAR EXPOSIÇÃO DE  
PLASMA DE TETRA-HIDROBIOPTERIN".**

**Antecedentes da Invenção**

[0001] Sepiapterin é um precursor que ocorre naturalmente de tetra-hidrobiopterin (BH4), um cofator essencial que ocorre naturalmente de enzimas intracelulares críticas incluindo, mas não limitadas a, fenilalanina hidroxilase (PAH) (Kaufman, 1958), tirosina hidroxilase (TH) (Nagatsu *et al*, 1964), triptofano hidroxilase (TPH) (Ichiyama *et al*, 1970), sintase de óxido nítrico (NOS) (Kwon *et al*, 1989), (Mayer *et al*, 1991) e alquilglicerol monooxigenase (AGMO) (Tietz *et al*, 1964). Conversão rápida de sepiapterin a BH4 ocorre via uma redução de duas etapas na trajetória de salvamento para síntese de BH4 (Sawabe, 2008). Uma forma sintética de BH4 (por exemplo, sapropterin di-hidrocloro) é usado como uma terapia para doenças associadas com fenilalanina de plasma alta, tal como fenilcetonúria (PKU). PKU é um erro inato de metabolismo causado predominantemente por mutações no gene PAH. BH4 foi também testado como uma terapia para vários sintomas nervosos centrais associados com PKU e outras doenças, mas demonstram efeito limitado, presumivelmente devido a incapacidade de BH4 atravessar a barreira sanguínea do cérebro efetivamente (Klaiman *et al*, 2013; Grant *et al*, 2015).

[0002] Trabalho recente sugere que, comparado com BH4, sepiapterin periféricamente administrado possui maior permeabilidade através das membranas e como um resultado, pode acessar mais prontamente as células do fígado, rim e cérebro. É reportado que sepiapterin é rapidamente convertido em BH4 intracelularmente, desse modo, elevando os níveis de BH4 no fígado, rim e cérebro BH4 (Sawabe, 2008). Como um resultado, sepiapterin pode servir como

terapêutico útil para doenças associadas com níveis de BH4 intracelulares baixos ou com disfunção de várias trajetórias metabólicas dependentes de BH4.

### **Sumário da Invenção**

[0003] A presente invenção é direcionada a descoberta que a administração de sepiapterin com alimento a um indivíduo resulta inesperadamente em um aumento de produção de BH4 e exposição de plasma de BH4 resultante, exposição de CSF, e/ou exposição ao cérebro do indivíduo. Sem estar ligado pela teoria, o aumento na exposição de plasma de BH4 pode resultar de um retardo na absorção de sepiapterin devido ao tempo de residência gástrico aumentado ou uma taxa de absorção prolongada de sepiapterin devido ao tempo de residência do intestino anterior aumentado ou de concentrações intracelulares prolongadas de sepiapterin abaixo, em ou levemente acima da velocidade máxima de atividade enzimática ( $V_{máx}$ ) para sepiapterin redutase ou di-hidrofolato redutase ou uma combinação dos acima, resultando em uma maior percentagem da sepiapterin administrada sendo convertida a BH4 antes do transporte passivo ou ativo em circulação para excreção e/ou eliminação. A presente invenção caracteriza composições incluindo sepiapterin, ou um sal deste e métodos para o tratamento de distúrbio relacionado a BH4s. Em algumas concretizações, estas composições e métodos resultam em um aumento na exposição de plasma de BH4.

[0004] Conforme é conhecido na técnica, o alimento pode influenciar na absorção de compostos. A absorção pode ser retardada, mas não reduzida ou a quantidade total de medicamento absorvida pode ser reduzida. O efeito do alimento pode ser devido ao abaixamento do tempo de residência gástrico, abaixamento do tempo de residência do intestino anterior, diminuição do acesso ao composto aos locais de absorção, alteração da taxa de dissolução do composto

ou alteração o pH do estômago. Devido a este efeito, é importante que uma tabela de dosagem específica seja estabelecida para medicamentos que devem ser administrados à parte das refeições ou com alimento.

[0005] Em um aspecto, a invenção caracteriza um método de tratamento de um distúrbio relacionado a BH4 em um indivíduo em necessidade do mesmo, por administração de uma quantidade efetiva de sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, com alimento.

[0006] Em outro aspecto, a invenção caracteriza um método de aumento da exposição de plasma de BH4 em um indivíduo que recebe terapia de sepiapterin por administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, com alimento.

[0007] Em um aspecto adicional, a invenção caracteriza um método de redução da taxa de absorção em uma forma de dosagem oral de sepiapterin conforme medida pela concentração de BH4 alcançada no plasma com o tempo em um indivíduo em necessidade do mesmo de um efeito terapêutico deste. O método inclui administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, com alimento.

[0008] Em algumas concretizações de qualquer dos métodos precedentes, a quantidade efetiva é uma quantidade (por exemplo, 2,5 mg/kg a 100 mg/kg por dose) suficiente para produzir uma concentração de BH4 de pelo menos 50 ng/mL (por exemplo, pelo menos 60 ng/mL, pelo menos 100 ng/mL, pelo menos 200 ng/mL, pelo menos 400 ng/mL, pelo menos 600 ng/mL, pelo menos 1000 ng/mL ou pelo menos 2000 ng/mL) no plasma do indivíduo dentro de 10 horas de administração com alimento. A quantidade efetiva pode incluir uma dose que é pelo menos 5% (pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo

menos 50%, pelo menos 70%, pelo menos 90%, pelo menos 100%, pelo menos 110%, pelo menos 120%, pelo menos 130%, pelo menos 140% ou pelo menos 150%) mais baixa do que a dose suficiente para produzir uma concentração de plasma de BH4 máxima (C<sub>máx</sub>) de pelo menos 50 ng/mL (por exemplo, pelo menos 60 ng/mL, pelo menos 100 ng/mL, pelo menos 200 ng/mL, pelo menos 400 ng/mL, pelo menos 600 ng/mL, pelo menos 1000 ng/mL ou pelo menos 2000 ng/mL) no plasma do indivíduo dentro de 10 horas de administração de sepiapterin sem alimento.

[0009] Em algumas concretizações de qualquer dos métodos precedentes, administração ao indivíduo ocorre menos do que 30 minutos antes do consumo do alimento ou após consumo do alimento, por exemplo, imediatamente antes do consumo de alimento até 1 hora após consumo. Em algumas concretizações, a administração ao indivíduo é substancialmente ao mesmo tempo como o alimento. Em algumas concretizações de qualquer dos métodos precedentes, o alimento é um alimento de alta proteína. Em algumas concretizações de qualquer dos métodos precedentes, o alimento é um alimento de alta gordura (por exemplo, pelo menos 25, 30, 40 ou 50% das calorias são de gordura). Em algumas concretizações de qualquer dos métodos precedentes, o alimento é um alimento de alta proteína e alimento de alta gordura. Em algumas concretizações, o alimento é alimento de alta caloria (por exemplo, o alimento inclui pelo menos 100 calorias, por exemplo, pelo menos 200 calorias, pelo menos 300 calorias, pelo menos 400 calorias, pelo menos 500 calorias, por exemplo, 500-1500 ou 800-1000 calorias). Em algumas concretizações de qualquer dos métodos precedentes, o alimento é uma refeição, por exemplo, lanche, almoço ou jantar.

[0010] Em algumas concretizações, a administração com alimento (por exemplo, ocorrendo menos do que 30 minutos antes do consumo

de alimento ou após consumo do alimento, por exemplo, imediatamente antes do consumo do alimento até 1 hora após consumo) resulta em um aumento (por exemplo, pelo menos 5%, pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 100%, pelo menos 110%, pelo menos 120%, pelo menos 130%, pelo menos 140% ou pelo menos 150%) na  $C_{m\acute{a}x}$  de BH4 comparada a administração sem alimento (por exemplo, ocorrendo mais do que duas horas após consumo do alimento até 30 minutos antes do consumo de alimento adicional).

[0011] Em algumas concretizações, a administração com alimento (por exemplo, ocorrendo menos do que 30 minutos antes do consumo alimento ou após consumo do alimento, por exemplo, imediatamente antes do consumo do alimento até 1 hora após consumo) resulta em um aumento (por exemplo, pelo menos 5%, pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 100%, pelo menos 110%, pelo menos 120%, pelo menos 130%, pelo menos 140% ou pelo menos 150%) na extensão de produção e exposição de plasma resultante ( $AUC_{0-last}$ ) de BH4 comparado a administração sem alimento (por exemplo, ocorrendo menos do que 30 minutos antes do consumo alimento ou após consumo do alimento, por exemplo, imediatamente antes do consumo do alimento até 1 hora após consumo).

[0012] Em algumas concretizações de qualquer dos aspectos precedentes, o sepiapterin é provido em uma composição separada do alimento consumido (por exemplo, o sepiapterin não é incorporado em um produto de alimento). Em algumas concretizações de qualquer dos aspectos precedentes, o consumo de alimento ocorre antes da administração de sepiapterin (por exemplo, o consumo de alimento

ocorre entre 1 hora até imediatamente antes da administração de sepiapterin). Em algumas concretizações, o consumo de alimento ocorre após a administração de sepiapterin (por exemplo, o consumo de alimento ocorre entre imediatamente após administração até 30 minutos após administração).

[0013] Em um aspecto adicional, a invenção caracteriza composições farmacêuticas de sepiapterin, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que imita o efeito de administração com alimento, por exemplo, composições formuladas para aumentar o tempo de residência gástrico (por exemplo, formulações descritas em Radhakrishnan *et al.* Drug Delivery Letters, 2017, 7, 190-200, as formulações das quais são incorporadas por referência).

[0014] Em algumas concretizações, a composição é formulada como uma forma de dosagem bio-adesiva, uma forma de dosagem de alta densidade, uma forma de dosagem expansível, uma forma de dosagem de hidrogel super-porosa ou uma forma de dosagem flutuante (por exemplo, uma composição incluindo resina de troca de íons, um sistema raft, uma câmara inflável, uma mistura efervescente, um hidro coloide inchável ou um sistema multi-particulado).

[0015] Em outro aspecto, a invenção caracteriza um método de tratamento de um distúrbio relacionado a BH4 em um indivíduo em necessidade do mesmo, o método por administração de uma quantidade efetiva de qualquer das composições farmacêuticas precedentes.

[0016] Em ainda outro aspecto, a invenção caracteriza um método de aumento da exposição de plasma de BH4 em um indivíduo que recebe terapia de sepiapterin por administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de qualquer das composições farmacêuticas precedentes.

[0017] Em um aspecto adicional, a invenção caracteriza um

método de retardo ou redução (por exemplo, redução por pelo menos 5%, pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40% ou pelo menos 50%) da taxa de absorção de uma forma de dosagem oral de sepiapterin conforme medida pela concentração de BH4 alcançada no plasma com o tempo em um indivíduo em necessidade do mesmo de um efeito terapêutico deste, por administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de qualquer das composições farmacêuticas precedentes.

[0018] Em um aspecto, a invenção caracteriza um método de aumentar o nível de ácido hemovanílico e/ou ácido 5-i-hidróxi-indoleacético em um indivíduo, o método compreendendo administrar uma quantidade efetiva de sepiapterin, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, com alimento. Em algumas concretizações, o nível de ácido hemovanílico e/ou ácido 5-i-hidróxi-indoleacético no fluido cerebrospinal (CSF) do indivíduo é aumentado. Em algumas concretizações, o nível de ácido hemovanílico e/ou ácido 5-i-hidróxi-indoleacético no indivíduo (por exemplo, no CSF do indivíduo) é aumentado pelo menos 5% comparado ao nível antes da administração (por exemplo, o nível é aumentado pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 100%, pelo menos 150%, pelo menos 200%, pelo menos 250%, pelo menos 300%, comparado ao nível antes da administração).

[0019] Em algumas concretizações, antes da administração de sepiapterin, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, o indivíduo tem níveis de ácido hemovanílico e/ou ácido 5-i-hidróxi-indoleacético que são menos do que 50% (por exemplo, menos do que 40%, menos do que 30%) dos níveis de um indivíduo médio, (por exemplo, o indivíduo tem níveis de CSF de ácido hemovanílico de menos do que

15 ng/mL, e/ou tem níveis de CSF de ácido 5-i-hidróxi-indoleacético de menos do que 5 ng/mL). Em algumas concretizações, o indivíduo não foi diagnosticado com um distúrbio relacionado a BH4. Em algumas concretizações, o indivíduo não tem sintomas de um distúrbio relacionado a BH4. Em algumas concretizações, após administração de sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, os níveis de ácido hemovanílico e/ou 5-i-hidróxi-indoleacético no indivíduo são maiores do que 50% dos níveis de um indivíduo médio, (por exemplo, o indivíduo tem níveis de CSF de ácido hemovanílico de mais do que 15 ng/mL e/ou tem níveis de CSF de ácido 5-i-hidróxi-indoleacético de mais do que 5 ng/mL).

[0020] Em algumas concretizações de qualquer dos aspectos precedentes, o indivíduo está sofrendo de e/ou foi diagnosticado com um distúrbio relacionado a BH4.

[0021] Em algumas concretizações de qualquer dos aspectos precedentes, o distúrbio relacionado a BH4 é deficiência primária de BH4, deficiência de GTPCH, deficiência de 6-piruvil-tetra-hidropterin sintase (PTPS), deficiência de DHPR, deficiência de sepiapterin redutase, distonia responsiva de dopamina, Síndrome de Segawa, deficiência de tirosina hidroxilase, fenilcetonúria, deficiência de DNAJC12, Doença de Parkinson, depressão devido a Doença de Parkinson, impulsividade na Doença de Parkinson, depressão maior, espectro de autismo, ADHD, esquizofrenia, distúrbio bipolar, isquemia cerebral, síndrome das pernas inquietas, Distúrbio Compulsivo Obsessivo, ansiedade, agressão em doença de Alzheimer, distúrbios cerebrovasculares, espasmo após hemorragia subaracnóide, miocardite, espasmo vaso coronariano, hipertrofia cardíaca, arteriosclerose, hipertensão, trombose, infecções, choque de endotoxinas, cirrose hepática, estenose pilórica hipertrófica, dano da mucosa gástrica, hipertensão pulmonar, disfunção renal, impotência

ou hipoglicemia. Em algumas concretizações de qualquer dos aspectos precedentes, o distúrbio relacionado a BH4 é fenilcetonúria, uma deficiência de BH4 (por exemplo, deficiência primária de BH4), um distúrbio do CNS (tal como síndrome de Segawa, depressão, esquizofrenia, autismo ou doença de Parkinson) ou distúrbios de motilidade gastrointestinal (tal como gastroparese e distúrbio de motilidade esofageal primário e secundário). Em algumas concretizações, o distúrbio relacionado a BH4 é uma deficiência de BH4 ou fenilcetonúria.

### *Definições*

[0022] Neste pedido, a menos que de outro modo claro do contexto, (i) o termo "um" pode ser compreendido para significar "pelo menos um"; (ii) o termo "ou" pode ser compreendido para significar "e/ou"; (iii) os termos "compreendendo" e "incluindo" podem ser compreendidos para envolverem componentes itemizados ou etapas se apresentados nos mesmos ou juntos com um ou mais componentes adicionais ou etapas; e (iv) os termos "cerca de" e "aproximadamente" podem ser compreendidos para permitir variação padrão conforme seria compreendido por aqueles técnicos no assunto; e (v) onde faixas são providas, pontos finais são incluídos.

[0023] Conforme aqui usado, o termo "administração" se refere a administração de uma composição a um indivíduo. Administração a um indivíduo animal (por exemplo, a um humano) pode ser por qualquer rota apropriada. Por exemplo, em algumas concretizações, administração pode ser bronquial (incluindo por instilação bronquial), bucal, enteral, interdermal, intra-arterial, intradermal, intragástrica, intramedularmente, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, mucosal, nasal, oral, retal, subcutânea, sublingual, tópica, traqueal (incluindo por instilação intratraqueal), transdermal, vaginal ou vitreal.

[0024] Uma "quantidade efetiva" de um composto pode variar de acordo com fatores tais como o estágio da doença, idade, sexo e peso do indivíduo e a capacidade do composto induzir a resposta desejada. Uma quantidade terapeuticamente efetiva envolve uma quantidade em que quaisquer efeitos tóxicos ou nocivos do composto são compensados pelos efeitos terapeuticamente benéficos. Uma quantidade efetiva também envolve uma quantidade suficiente para conferir benefício, por exemplo, benefício clínico.

[0025] O termo "alimento", conforme aqui usado, se refere a alimento sólido com massa suficiente e teor de gordura que não seja rapidamente dissolvido e absorvido no estômago. Por exemplo, uma refeição, tal como café da manhã, almoço ou jantar. O termo "com alimento," conforme aqui usado, se refere a administração de uma composição entre cerca de 30 minutos antes de cerca de duas horas após comer, por exemplo, comendo uma refeição. Os termos "sem alimento", "jejuado" ou "um estômago vazio" se referem a condição de não ter consumido alimento sólido por pelo menos cerca de 2 horas até cerca de 30 minutos antes do consumo de alimento sólido adicional.

[0026] O termo "composição farmacêutica", conforme aqui usado, representa uma composição contendo um composto aqui descrito formulado com um excipiente farmacêuticamente aceitável. Composições farmacêuticas podem ser formuladas, por exemplo, para administração oral em forma de dosagem unitária (por exemplo, um comprimido, cápsula, cápsula, tampa de gel, suspensão, solução ou xarope); para administração tópica (por exemplo, como um creme, gel, loção ou pomada); para administração intravenosa (por exemplo, como uma solução estéril livre de embolia particulada e em um Sistema de solvente adequado para uso intravenoso); ou em qualquer outra formulação farmacêuticamente aceitável.

[0027] Conforme aqui usado, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" significa qualquer sal farmaceuticamente aceitável de sepiapterin. Por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis de sepiapterin incluem aqueles que estão dentro do alcance de um bom juízo médico, adequados para uso em contato com os tecidos de humanos e animais sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e são proporcionais com uma relação benefício/risco razoável. Sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis são descritos em: Berge *et al.*, J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 e em Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl e C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Os sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação dos compostos aqui descritos ou separadamente por reação de um grupo de base livre com um ácido orgânico adequado.

[0028] Frequentemente, os compostos são preparados ou usados como sais farmaceuticamente aceitáveis preparados como produtos de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis. Ácidos farmaceuticamente aceitáveis adequados e métodos para preparação de sais apropriados são bem conhecidos na técnica. Sais podem ser preparados de ácidos não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis incluindo ácidos inorgânicos e orgânicos.

[0029] Sais de adição ácido representativos incluem sais de acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenesulfonato, benzoato, besilato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, gentisato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, hidrobrometo, hidrocloreto, hidriodeto, 2-hidróxi-etanosulfonato, 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, toluenesulfonato, undecanoato e valerato.

[0030] Conforme aqui usado, o termo "indivíduo" ou "paciente" se refere a quaisquer organismos aos quais um composto ou composição de acordo com a invenção pode ser administrado, por exemplo, para proposta experimental, diagnóstica, profilática e/ou terapêutica. Indivíduos típicos incluem qualquer animal (por exemplo, mamíferos tais como camundongos, ratos, coelhos, primatas não humanos e humanos). Um indivíduo pode procurar ou estar em necessidade de tratamento, requerer tratamento, estar recebendo tratamento, estar recebendo tratamento no futuro ou ser um humano ou animal que está sob cuidado por um profissional treinado para uma doença ou condição particular.

[0031] O termo "distúrbio relacionado a BH4", conforme aqui usado, se refere a qualquer doença ou distúrbio que pode derivar um benefício terapêutico de modulação do nível ou atividade de BH4. Distúrbio relacionado a BH4s inclui, mas não é limitado a, deficiência primária de BH4, deficiência de GTPCH, deficiência de 6-piruvil-tetra-hidropterin sintase (PTPS), deficiência de DHPR, deficiência de sepiapterin redutase, distonia responsiva de dopamina, Síndrome de Segawa, deficiência de tirosina hidroxilase, fenilcetonúria, deficiência de DNAJC12, Doença de Parkinson, depressão devido a Doença de Parkinso, impulsividade em pacientes de Parkinson, depressão maior, espectro de autismo, ADHD, esquizofrenia, distúrbio bipolar, isquemia cerebral, síndrome das pernas inquietas, Distúrbio Compulsivo Obsessivo, ansiedade, agressão em doença de Alzheimer, distúrbios cerebrovasculares, espasmo após hemorragia subaracnóide, miocardite, espasmo vaso coronariano, hipertrofia cardíaca,

arteriosclerose, hipertensão, trombose, infecções, choque de endotoxinas, cirrose hepática, estenose pilórica hipertrófica, dano da mucosa gástrica, hipertensão pulmonar, disfunção renal, impotência ou hipoglicemia. Em algumas concretizações de qualquer dos aspectos precedentes, o distúrbio relacionado a BH4 é fenilcetonúria, uma deficiência de BH4 (por exemplo, deficiência primária de BH4), um distúrbio do CNS (tal como síndrome de Segawa, depressão, esquizofrenia, autismo ou doença de Parkinson) ou um distúrbio de motilidade gastrointestinal (tal como gastroparese e distúrbio de motilidade esofageal primário e secundário). Em algumas concretizações, o distúrbio relacionado a BH4 é uma deficiência de BH4 ou fenilcetonúria.

[0032] Conforme aqui usado, os termos "tratar", "tratado" ou "tratando" significa ambos tratamento terapêutico e medidas profiláticas ou preventivas no qual o objetivo é impedir ou abaixar (diminuir) uma condição fisiológica indesejada, distúrbio ou doença ou obter resultados benéficos ou clínicos desejados. Os resultados benéficos ou clínicos desejados incluem, mas não são limitados a, alívio de sintomas; diminuição da extensão de uma condição, distúrbio ou doença; estado estabilizado (isto é, nenhuma piora) de condição, distúrbio ou doença; retardo no começo ou abrandamento de condição, distúrbio ou progressão de doença; melhora da condição, distúrbio ou estado de doença ou remissão (se parcial ou total), se detectável ou não detectável; uma melhora de pelo menos um parâmetro físico mensurável, não necessariamente discernível pelo paciente; ou intensificação ou aperfeiçoamento de condição, distúrbio ou doença. O tratamento inclui indução de uma resposta clinicamente significativa sem níveis excessivos de efeitos colaterais. O tratamento também inclui prolongamento de sobrevivência, conforme comparado a sobrevivência esperada se não recebe tratamento.

**Breve Descrição dos Desenhos**

[0033] **Figura 1** é um gráfico ilustrando a concentração média de plasma de BH4 com o tempo em indivíduos alimentados e jejuados.

[0034] **Figura 2** é um gráfico ilustrando a concentração média de plasma de sepiapterin com o tempo em indivíduos alimentados e jejuados.

**Descrição Detalhada**

[0035] Os presentes inventores descobriram que administração de sepiapterin ou sal farmacologicamente aceitável deste, com alimento resulta inesperadamente em um aumento na exposição de plasma de BH4 de um indivíduo. Consequentemente, a presente invenção caracteriza composições incluindo sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste e métodos para o tratamento de distúrbios relacionado a BH4. Estas composições e métodos podem resultar em um aumento na exposição de plasma de BH4.

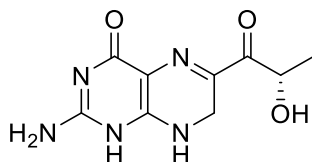
**Sepiapterin**

[0036] Sepiapterin passa na célula e é convertido a 7,8-di-hidrobiopterin por sepiapterin reductase. 7,8-di-hidrobiopterin é então convertido a BH4, via redução por di-hidrofolato reductase.

[0037] Sem estar ligado pela teoria, a administração de sepiapterin com alimento resulta em um aumento na exposição de plasma de BH4, por exemplo, por redução da taxa de absorção de sepiapterin. Se a sepiapterin administrada é absorvida rapidamente, por exemplo, por ser administrada em um estômago vazio, sepiapterin reductase e/ou di-hidrofolato reductase nas células pode se tornar saturada acima de  $V_{m\acute{a}x}$  resultando em pelo menos uma porção da sepiapterin administrada que deixa a célula sem ser reduzida a 7,8-di-hidrobiopterin e subsequentemente a BH4. Este excesso de sepiapterin pode então ser excretado sem mesmo ser convertido a BH4, resultando em níveis mais baixos de BH4 no plasma comparado

a administração de sepiapterin com alimento que reduz a taxa de ou prolonga a absorção de sepiapterin e resulta em taxas de reação abaixo, em ou levemente acima do  $V_{\text{máx}}$  para saturação de substrato de enzima de sepiapterin reductase e/ou di-hidrofolato reductase. A administração de sepiapterin com alimento resulta inesperadamente em um aumento na concentração de plasma de BH4 máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) e a extensão de exposição conforme medida pela área sob a curva de tempo de concentração de tempo zero para última concentração ( $AUC_{0-\text{last}}$ ) de BH4 comparada a administração sem alimento.

[0038] Sepiapterin tem a estrutura:



### **Sepiapterin**

[0039] Sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, pode ser formulado em uma composição farmacêutica. Em algumas concretizações, uma composição farmacêutica da invenção inclui 20-30% de sepiapterin, ou um sal deste, por peso total, por exemplo, 20%, 22%, 25%, 27% ou 30%. Em algumas concretizações, as composições farmacêuticas incluem mais do que 20% de sepiapterin por peso total, por exemplo, mais do que 25%, mais do que 30%, mais do que 40%, mais do que 50%, mais do que 60%, mais do que 70%, mais do que 80% ou mais do que 90%. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica inclui menos do que 20% de sepiapterin por peso total, por exemplo, menos do que 20%, menos do que 15%, menos do que 10% ou menos do que 5%.

[0040] Em algumas concretizações, a invenção caracteriza uma composição farmacêutica incluindo sepiapterin, ou um sal deste e menos do que 10% por peso corpóreo total de um antioxidante, por exemplo, 9%, 7%, 5%, 3%, 1%, 0,5%, 0,25% ou 0,1%. O antioxidante

pode ser ácido ascórbico. Em algumas concretizações, a razão de sepiapterin, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, para o antioxidante é 1:1, por exemplo, 2:1, 5:1, 7:1 ou 10:1. A composição farmacêutica pode incluir 20-30% de sepiapterin, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, por peso total, por exemplo, 20%, 22%, 25%, 27% ou 30%. A composição farmacêutica pode ainda incluir um dispersante, por exemplo, sódio croscarmelose. A composição farmacêutica pode incluir 0,1-1,5% de dispersante por peso total, por exemplo, 0,1%, 0,5%, 1% ou 1,5%. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica inclui pelo menos um agente antiaglomerante, por exemplo, dióxido de silício coloidal ou celulose microcristalina. A composição farmacêutica pode incluir 65-75% de agente antiaglomerante por peso total, por exemplo, 65%, 67%, 70%, 73% ou 75%. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica inclui ambos dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica inclui 60-65% de celulose microcristalina por peso total e 5-7% de dióxido de silício coloidal por peso total. Em algumas concretizações, a forma cristalina de sepiapterin é formulada como partículas menores do que 140 µm de tamanho, por exemplo, 120 µm, 110 µm, 100 µm, 90 µm, 80 µm, 70 µm, 60 µm, 50 µm, 40 µm, 30 µm, 20 µm, 10 µm ou 5 µm. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica inclui menos do que 1% de uma impureza tal como lactoilpterin, por exemplo, a composição inclui menos do que 0,9%, menos do que 0,8%, menos do que 0,7%, menos do que 0,6%, menos do que 0,5%, menos do que 0,4%, menos do que 0,3% ou menos do que 0,2%.

[0041] Em algumas concretizações, o sepiapterin é um sal de sepiapterin, por exemplo, com ácido sulfúrico, ácido p-tolueno sulfônico, metanosulfônico, ácido benzeno sulfônico, ácido malônico,

ácido tartárico (por exemplo, ácido L-tartárico), ácido fosfórico, ácido gentísico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido acético ou ácido nicotínico.

[0042] Em algumas concretizações, o sepiapterin ou sal farmaceuticamente aceitável deste, está na forma cristalina. A base livre de sepiapterin cristalina ou uma forma cristalina de um sal de sepiapterin podem ocorrer como um anidrato (por exemplo, sem ter qualquer água ligada ou solvente ou hidratação ou solvatação) como um hidrato, um hidrato parcial (por exemplo, hemi-hidrato, sesqui-hidrato e similares), como um di-hidrato, um tri-hidrato ou similares, no qual a forma cristalina liga uma água de hidratação ou uma molécula de solvente associada com a forma cristalina de sepiapterin ou sal deste. Em uma concretização, sepiapterin cristalino ocorre como um monohidrato ou como um hemi-hidrato.

[0043] Em algumas concretizações, sepiapterin está presente em uma forma cristalina. Em algumas concretizações, a forma cristalina de sepiapterin é caracterizada por um padrão de difração de pó de raio X obtido por irradiação com raios X Cu K $\alpha$  tendo picos expressos como 2 $\theta$  pelo menos a cerca de 9,7, cerca de 10,2 e cerca de 11,3°. Em outras concretizações, a forma cristalina de sepiapterin é caracterizada por um padrão de difração de pó de raio X obtido por irradiação com raios X Cu K $\alpha$  tendo picos expressos como 2 $\theta$  pelo menos a cerca de 9,7, cerca de 10,2, cerca de 11,3, cerca de 14,0, cerca de 14,6, cerca de 19,9, cerca de 22,2, cerca de 25,3 e cerca de 32,4°.

[0044] A presente invenção proporciona uma composição farmacêutica incluindo um excipiente farmaceuticamente aceitável e uma quantidade efetiva de sepiapterin, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[0045] O excipiente farmaceuticamente aceitável pode ser

qualquer daqueles convencionalmente usados e é limitado somente por considerações químico-físicas, tais como solubilidade e pela rota de administração. Será apreciado por um técnico no assunto que, em adição as seguintes descritas composições farmacêuticas, sepiapterin pode ser formulado como complexos de inclusão, tais como complexos de inclusão de ciclodextrina ou lipossomas.

[0046] Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis aqui descritos, por exemplo, veículos, adjuvantes, excipientes ou diluentes, são bem conhecidos àqueles que são técnicos no assunto e são prontamente disponíveis ao público. É preferido que o excipiente farmacêuticamente aceitável seja um que é quimicamente inerte ao sepiapterin e um que não tenha efeitos colaterais nocivos ou toxicidade sob as condições de uso.

*Formulações que aumentam o tempo de residência gástrico e/ou intestino anterior*

[0047] A distribuição de medicamento de retenção gástrico é uma abordagem com a formulação de medicamento é designada para permanecer no estômago mais tempo, por exemplo, até que a liberação de medicamento é completa.

[0048] Formas de dosagem de bioadesivo utilizam polímeros que são capazes de aderirem às superfícies e resultam em uma liberação controlada do medicamento. Os polímeros de adesivo podem ser aniônicos (por exemplo, carboximetilcelulose, ácido algínico, ácido poliacrílico, pectina, carragenina, policarbofil ou carbômero); catiônicos (por exemplo, chitosano, polilisina ou polibreno); ou não iônico (por exemplo, polietileno glicol, polivinilpirrolidona, dextran ou hidroxipropilmetilcelulose).

[0049] Formas de dosagem de altas densidades são designadas para assentarem no estômago em um nível mais baixo do que o esfíncter pilórico, e, desse modo, evita esvaziamento. Excipientes

adequados para formas de dosagem de altas densidades incluem pó de ferro, sulfato de bário, óxido de zinco e óxido de titânio.

[0050] Formas de dosagem expansíveis são designadas para se expandirem no estômago para ser maior do que o esfíncter pilórico, e, desse modo, evita esvaziamento. Por exemplo, formas de dosagem incluindo um núcleo de medicamento, um hidrocoloide inchável e um polímero semi-permeável externo são adequados para formas de dosagem expansíveis.

[0051] Formas de dosagem de hidrogel super-porosas são designadas, similarmente às formas de dosagem expansíveis, para se expandir no estômago para ser maior do que o esfíncter pilórico. Formas de dosagem de hidrogel super-porosas podem incluir polímeros tais como sódio crosscarmelose.

[0052] Formas de dosagem flutuantes são designadas para terem uma densidade mais baixa do que o fluido gástrico. Formas de dosagem flutuantes podem incluir composições incluindo resina de troca de íons, um sistema raft, uma câmara inflável, uma mistura efervescente, um hidrocoloide inchável ou um sistema multi-particulado.

#### *Antioxidantes*

[0053] O sepiapterin é propenso a oxidação rápida quando exposto ao ar. Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da invenção podem incluir antioxidantes. O antioxidante pode minimizar a degradação oxidante de sepiapterin. Exemplos de antioxidantes incluem, mas não são limitados a, ácido ascórbico, tocoferol, retinol, ascorbil palmitato, N-acetil cisteína, glutathione, ácido etilenodiaminetetraacético, bisulfito de sódio, metabisulfito de sódio, tioureia, hidroxitolueno butilado, hidroxianisole butilado e vitamina E. Em algumas concretizações, as composições farmacêuticas da invenção incluem ácido ascórbico, tocoferol, retinol, ascorbil palmitato,

N-acetil osteína, glutathiona, hidroxitolueno butilatado, e/ou hidroxianisole butilatado como antioxidante.

[0054] Em algumas concretizações, a composição farmacêutica inclui menos do que 10% de antioxidante por peso, por exemplo, menos do que 9%, menos do que 8%, menos do que 7%, menos do que 6%, menos do que 5%, menos do que 4%, menos do que 3%, menos do que 2%, menos do que 1% ou substancialmente livre de antioxidante. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica inclui 2-9% de antioxidante por peso total, por exemplo, 2-4%, 3-5%, 4-6%, 5-7%, 6-8% ou 7-9%. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica compreende 5-100% da dose diária máxima de USP do antioxidante, por exemplo, em algumas concretizações, a composição farmacêutica compreende 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 100% da dose diária máxima de USP do antioxidante. Em algumas concretizações, a razão de sepiapterin para antioxidante é pelo menos 1:1, por exemplo, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 ou 10:1.

#### *Dispersantes*

[0055] Em algumas concretizações, as composições farmacêuticas da invenção incluem pelo menos um dispersante. O dispersante pode fazer com que partículas na formulação se separem, por exemplo, libera suas substâncias medicinais em contato com umidade. Exemplos de dispersantes incluem, mas não são limitados a, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulose (por exemplo, sal de croscarmelose, por exemplo, sódio croscarmelose), amido (por exemplo, glicolato de amido de sódio) ou ácido algínico. Em algumas concretizações, o dispersante na composição farmacêutica é uma carboximetilcelulose tal como um sal farmacêuticamente aceitável de croscarmelose. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica pode incluir 0,1-1,5% de dispersante por peso total, por

exemplo, 0,1%, 0,5%, 1% ou 1,5%. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica inclui menos do que 1,5% de dispersante, por exemplo, menos do que 1%, menos do que 0,5% ou menos do que 0,1%.

#### *Agentes Antiaglomerantes*

[0056] Em algumas concretizações, as composições farmacêuticas da invenção incluem pelo menos um agente antiaglomerante. Em algumas concretizações, as composições farmacêuticas incluem pelo menos dois agentes antiaglomerantes. Agentes antiaglomerantes exemplares incluem dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina, fosfato de tricálcio, celulose microcristalina, estearato de magnésio, bicarbonato de sódio, ferrocianeto de sódio, ferrocianeto de potássio, ferrocianeto de cálcio, fosfato de cálcio, silicato de sódio, dióxido de silício coloidal, silicato de cálcio, trisilicato de magnésio, pó de talco, aluminossilicato de sódio, silicato de alumínio de potássio, aluminossilicato de cálcio, bentonita, silicato de alumínio, ácido esteárico e polidimetilsiloxana. Em algumas concretizações, o pelo menos um agente antiaglomerante é dióxido de silício coloidal ou celulose microcristalina. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica pode incluir 65-75% de agente antiaglomerante por peso total, por exemplo, 65%, 67%, 70%, 73% ou 75%. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica inclui ambos dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica inclui 60-65% de celulose microcristalina por peso total e 5-7% de dióxido de silício coloidal por peso total.

#### *Veículo de Dosagem*

[0057] Em algumas concretizações, as composições farmacêuticas da invenção são combinadas com um veículo de dosagem antes da administração, por exemplo, um veículo de

dosagem com uma viscosidade de aproximadamente 50-1750 centipoise (cP). Um tipo de agente de suspensão que pode ser usado é uma combinação de glicerina e sacarose em água (por exemplo, MEDISCA® mistura oral com 2,5% de glicerina e 27% de sacarose em água). Uma quantidade apropriada de composição pode ser adicionada a mistura de dosagem de veículo e agitada para suspender a composição imediatamente antes da administração.

[0058] Outros agentes de suspensão também podem ser usados como um veículo de dosagem. Agentes de suspensão exemplares incluem agar, ácido algínico, sódio carboximetil celulose, carragenina, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hipromelose, metil celulose, polietileno glicol, povidona, tragacanto, goma xantana ou outros agentes de suspensão conhecidos na técnica.

### **Dosagem**

[0059] Sepiapterin ou sal farmacologicamente aceitável deste, pode ser usado em qualquer dose adequada. Doses adequadas e regimes de dosagem podem ser determinados por técnicas de encontrar faixa convencional. Geralmente tratamento é iniciado com menores dosagens, que são menos do que a dose ótima. Em seguida, a dosagem é aumentada por pequenos incrementos até que efeito ótimo sob as circunstâncias é alcançado. Para conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia se desejado. Em doses corretas e com administração adequada de certos compostos, a presente invenção proporciona uma ampla faixa de respostas. Tipicamente, a faixa de dosagens de cerca de 2,5 a cerca de 150 mg/kg de peso corpóreo do paciente sendo tratado/dia. Por exemplo, nas concretizações, sepiapterin ou sal farmacologicamente aceitável deste, pode ser administrado de cerca de 20 mg/kg a cerca de 150 mg/kg, de cerca de 40 mg/kg a cerca de 100

mg/kg, de cerca de 100 mg/kg a cerca de 150 mg/kg, de cerca de 60 mg/kg a cerca de 120 mg/kg, de cerca de 80 mg/kg a cerca de 100 mg/kg, de cerca de 40 mg/kg a cerca de 60 mg/kg, de cerca de 2,5 mg/kg a cerca de 20 mg/kg, de cerca de 2,5 mg/kg a cerca de 10 mg/kg ou de cerca de 2,5 mg/kg a cerca de 5 mg/kg, de peso corpóreo do indivíduo por dia, uma ou mais vezes ao dia, para obter o efeito terapêutico desejado.

[0060] Em algumas concretizações, a dose é uma quantidade suficiente para produzir níveis de BH4 no CNS (por exemplo, cérebro), por exemplo, conforme medida no CSF e/ou suficiente para produzir um resultado terapêutico e/ou responder, por exemplo, níveis aumentados de serotonina ou dopamina no CNS. Em algumas concretizações, um aumento no BH4 no CNS é medido por determinação do nível de metabólitos de uma monoamina, por exemplo, serotonina e/ou dopamina (por exemplo, ácido hemovanílico ou ácido 5-i-hidróxi-indoleacético (5-HIAA)) no CSF, no qual um aumento de metabólitos no CSF indica um aumento nos níveis de BH4 no CNS (por exemplo, cérebro). Em algumas concretizações, a dose é uma quantidade suficiente para aumentar níveis de BH4 pelo menos duas vezes maior (por exemplo, pelo menos 10 vezes maior, pelo menos 20 vezes maior, pelo menos 50 vezes maior, pelo menos 100 vezes maior ou pelo menos 150 vezes maior) do que os níveis de BH4 antes da administração conforme medida no plasma ou um órgão do indivíduo, por exemplo, o fígado do indivíduo.

[0061] Em algumas concretizações, o sepiapterin ou sal farmacologicamente aceitável deste, pode ser formulado em formas de dosagem oral sólida unitária tal como partículas. Nestas concretizações, cada forma de dosagem oral sólida unitária pode compreender qualquer quantidade adequada do sepiapterin ou sal farmacologicamente aceitável deste. Por exemplo, cada forma de

dosagem oral sólida pode compreender cerca de 2,5 mg, cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 20 mg, cerca de 30 mg, cerca de 40 mg, cerca de 50 mg, cerca de 60 mg, cerca de 70 mg, cerca de 80 mg, cerca de 90 mg, cerca de 100 mg, cerca de 125 mg, cerca de 150 mg, cerca de 175 mg, cerca de 200 mg, cerca de 225 mg, cerca de 250 mg, cerca de 275 mg, cerca de 300 mg, cerca de 325 mg, cerca de 350 mg, cerca de 375 mg, cerca de 400 mg, cerca de 425 mg, cerca de 450 mg, cerca de 475 mg ou cerca de 500 mg.

[0062] Sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, pode ser usado na preparação de formulações líquidas, tais como na forma de uma solução, suspensão ou emulsão. Formulações adequadas para administração oral podem consistir de (a) cápsulas, saquetas, comprimidos, drágeas e troches, cada contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, como sólidos ou grânulos; (b) pós; (c) soluções líquidas, tal como uma quantidade efetiva do composto dissolvido em diluentes, tal como água, salina ou suco de laranja; (d) suspensões em um líquido apropriado; e (e) emulsões adequadas. Preferidas são formas de dosagem oral sólida tais como formas de comprimido e formas de pó. Formas de cápsula podem ser do tipo gelatina de casca dura ou macia ordinária contendo, por exemplo, surfactantes, lubrificantes e enchedores inertes, tal como lactose, sacarose, fosfato de cálcio e amido de milho. Formas de comprimido podem incluir um ou mais de lactose, sacarose, manitol, amido de milho, amido de batata, ácido algínico, celulose microcristalina, acácia, gelatina, goma guar, dióxido de silício coloidal, sódio croscarmelose, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, ácido esteárico e outros excipientes, colorantes, diluentes, agentes de tamponamento, agentes de desintegração, agentes de umedecimento, conservantes, agentes flavorizantes e excipientes farmacologicamente compatíveis. Formas

de drágea podem compreender o ingrediente ativo em um sabor, usualmente sacarose e acácia ou tragacanto, bem como pastilhas compreendendo o ingrediente ativo na base inerte, tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia, emulsões, géis e similares contendo, em adição ao ingrediente ativo, tais excipientes como são conhecidos na técnica.

[0063] Formulações adequadas para administração oral e/ou parenteral incluem soluções de injeção estéril isotônica aquosa e não aquosa, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do recipiente previsto e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão, solubilizadores, agentes de espessamento, estabilizadores e conservantes. O composto pode ser administrado em um diluente fisiologicamente aceitável em um excipiente farmacêutico, tal como um líquido estéril ou mistura de líquidos, incluindo água, salina, dextrose aquosa e soluções de açúcar relacionadas, um álcool, tal como etanol, benzil álcool ou hexadecil álcool, glicóis, tais como propileno glicol ou polietileno glicol e outros álcoois de polietileno, glicerol cetais, tais como 2,2-dimetil-1,3-dioxolane-4-metanol, éteres, tal como poli(etileno glicol) 400, um óleo, um ácido graxo, um ácido graxo éster ou glicerida ou um ácido graxo acetilado glicerídeo com ou sem a adição de um surfactante farmacêuticamente aceitável, tal como um sabão ou um detergente, agente de suspensão, tal como pectina, carbômeros, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou carboximetilcelulose ou agentes de emulsificação e outros adjuvantes farmacêuticos.

[0064] A presente invenção caracteriza composições farmacêuticas em uma fórmula oralmente tolerável que contém uma quantidade terapêuticamente efetiva de sepiapterin e menos do que 10% de antioxidante. Em algumas concretizações, a composição

farmacêutica é uma formulação granular que é dispersa em um excipiente farmacêuticamente aceitável, por exemplo, a composição pode ser misturada em água e ingerida por um paciente (por exemplo, sobre o curso de 5 a 10 minutos). Formulações adequadas para uso na presente invenção são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA 22nd ed., 2010. Exceto na medida em que qualquer excipiente convencional é incompatível com o ingrediente ativo, seu uso nas composições farmacêuticas é contemplado. Além disso, para administração em animal (por exemplo, humano), será compreendido que preparações devem encontrar padrões de esterilidade, pirogenicidade, segurança geral e pureza conforme requerido por FDA Office of Biological Standards.

[0065] Óleos, que podem ser usados nas formulações parenterais incluem óleos de petróleo, animal, vegetal ou sintéticos. Exemplos específicos de óleos incluem amendoim, soja, gergelim, semente de algodão, milho, oliva, petrolatum e mineral. Ácidos graxos adequados para uso nas formulações parenterais incluem ácido oleico, ácido esteárico e ácido isoesteárico. Etil oleato e isopropil miristato são exemplos de ésteres de ácido graxo adequados. Sabões adequados para uso em formulações parenterais incluem metal alcalino graxo, amônia e sais de trietanolamina e detergentes adequados incluem (a) detergentes catiônicos tais como, por exemplo, haletos de dimetil dialquil amônia e haletos de alquil piridinium, (b) detergentes aniônicos tais como, por exemplo, alquila, aril e sulfonatos de olefina, alquila, olefina, éter e sulfatos de monoglicerídeo e sulfossuccinatos, (c) detergentes não iônicos tais como, por exemplo, óxidos de amina graxos, alcanolamidas de ácido graxo e copolímeros de polioxietileno-polipropileno, (d) detergentes anfotéricos tais como, por exemplo, alquil-beta-aminopropionatos e 2-alquil-imidazopiperidina sais de amônia quaternária e misturas destes.

[0066] As formulações parenterais conterão tipicamente de cerca de 20 a cerca de 30% por peso de sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em solução. Conservantes e tampões adequados podem ser usados em tais formulações. De modo a minimizar ou eliminar irritação no local de injeção, tais composições podem conter um ou mais surfactantes não iônicos tendo um equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HLB) de cerca de 12 a cerca de 17. A quantidade de surfactante em tais formulações varia de cerca de 5 a cerca de 15% por peso. Surfactantes adequados incluem polietileno sorbitano ésteres de ácido graxo, tais como sorbitano monooleato e os adutos de alto peso molecular de óxido de etileno com uma base hidrofóbica, formados pela condensação de óxido de propileno com propileno glicol. As formulações parenterais podem ser apresentadas em recipientes vedados de dose unitária ou multi-dose, tais como ampolas e frascos e podem ser armazenadas em uma condição de secagem de pulverização (liofilizada) requerendo somente a adição do excipiente líquido estéril, por exemplo, água, para injeções, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões de injeção extemporâneas podem ser preparadas de pós estéreis, grânulos e comprimidos do tipo previamente descrito.

[0067] Sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, da presente invenção pode ser produzido de formulações injetáveis. As requisições para excipientes farmacêuticos efetivos para composições injetáveis são bem conhecidas àqueles técnicos no assunto. Ver *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22<sup>nd</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (2012); and *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 2006, Marcel Dekker, New York, cada do qual é aqui incorporado por referência.

[0068] Formulações tópicas, incluindo aquelas que são úteis para

liberação de medicamento transdermal, são bem conhecidas àqueles técnicos no assunto e são adequadas no contexto da invenção para aplicação à pele. As composições topicamente aplicadas são geralmente na forma de líquidos, cremes, pastas, loções e géis. A administração tópica inclui aplicação à mucosa oral, que inclui a cavidade oral, epitélio oral, palato, gengival e a mucosa nasal. Em algumas concretizações, a composição contém sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste e um veículo ou excipiente adequado. Ela pode também conter outros componentes, tais como um anti-irritante. O excipiente pode ser um líquido, sólido ou semi-sólido. Nas concretizações, a composição é uma solução aquosa. Alternativamente, a composição pode ser uma dispersão, emulsão, gel, loção ou veículo de creme para os vários componentes. Em uma concretização, o veículo primário é água ou um solvente biocompatível que é substancialmente neutro ou que foi tornado substancialmente neutro. O veículo líquido pode incluir outros materiais, tais como tampões, álcoois, glicerina e óleos minerais com vários agentes emulsificantes ou dispersantes conhecidos na técnica para obter o pH, consistência e viscosidade desejadas. É possível que as composições possam ser produzidas como sólidos, tais como pós ou grânulos. Os sólidos podem ser aplicados diretamente ou dissolvidos em água ou um solvente biocompatível antes de uso para formar uma solução que é substancialmente neutra ou que foi tornada substancialmente neutra e que pode então ser aplicada ao local alvo. Nas concretizações da invenção, o veículo para aplicação tópica à pele pode incluir água, soluções tamponadas, vários álcoois, glicóis tais como glicerina, materiais de lipídeo tais como ácidos graxos, óleos minerais, fosfoglicerídeos, colágeno, gelatina e materiais à base de silício.

[0069] Sepiapterin, ou um sal deste, sozinho ou em combinação

com outros componentes adequados, pode ser produzido em formulações de aerossol a serem administradas via inalação. Estas formulações de aerossol podem ser colocadas em propulsores aceitáveis pressurizados, tais como diclorodifluorometano, propano, nitrogênio e similares. Eles também podem ser formulados como farmacêuticos para preparações não pressurizadas, tal como em um nebulizador ou um atomizador.

[0070] Adicionalmente, o sepiapterin, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, pode ser produzido em supositórios por mistura com uma variedade de bases, tais como bases de emulsificação ou bases solúveis em água. Formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou fórmulas de pulverização contendo, em adição ao ingrediente ativo, tais excipientes conforme são conhecidos na técnica, sejam apropriados.

*Forma de dosagem sólida para administração oral*

[0071] Formulações para uso oral incluem partículas contendo o(s) ingrediente(s) ativo(s) em uma mistura com excipientes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos e tais formulações são conhecidas ao técnico no assunto (por exemplo, Patente U.S. Nos.: 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, aqui incorporadas por referência). Excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes ou enchedores (por exemplo, sacarose, sorbitol, açúcar, manitol, celulose microcristalina, amidos incluindo amido de batata, carbonato de cálcio, cloreto de sódio, lactose, fosfato de cálcio, sulfato de cálcio ou fosfato de sódio); agentes de granulação e de desintegração (por exemplo, derivados de celulose incluindo celulose microcristalina, amidos incluindo amido de batata, sódio croscarmelose, alginatos ou ácido algínico); agentes de ligação (por exemplo, sacarose, glicose, sorbitol,

acácia, ácido algínico, alginato de sódio, gelatina, amido, amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, silicato de alumínio magnésio, sódio carboximetilcelulose, metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, etilcelulose, polivinilpirrolidona ou polietileno glicol); e agentes lubrificantes, deslizantes, anti-adesivos (por exemplo, estereato de magnésio, estereato de zinco, ácido esteárico, sílicas, óleos vegetais hidrogenados ou talco) e agentes antiaglomerantes (por exemplo, dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina, fosfato de tricálcio, celulose microcristalina, estearato de magnésio, bicarbonato de sódio, ferrocianeto de sódio, ferrocianeto de potássio, ferrocianeto de sódio, fosfato de cálcio, silicato de sódio, dióxido de silício coloidal, silicato de cálcio, trisilicato de magnésio, pó de talco, aluminossilicato de sódio, silicato de alumínio de potássio, aluminossilicato de cálcio, bentonita, silicato de alumínio, ácido esteárico, polidimetilsiloxano). Outros excipientes farmacologicamente aceitáveis podem ser colorantes, agentes flavorizantes, plastificantes, umectantes e agentes de tamponamento. Em algumas concretizações, excipientes (por exemplo, agentes flavorizantes) são embalados com a composição. Em algumas concretizações, excipientes (por exemplo, flavorizantes) são embalados separadamente da composição (por exemplo, são combinados com a composição antes da administração).

[0072] As composições sólidas da invenção podem incluir um revestimento adaptado para proteger a composição de mudanças químicas indesejadas, (por exemplo, degradação química antes da liberação das substâncias ativas). O revestimento pode ser aplicado na forma de dosagem sólida em uma maneira similar conforme aquela descrita em *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, supra.

[0073] Pós e granulados podem ser preparados usando os ingredientes acima mencionados em uma maneira convencional usando, por exemplo, um misturador, um aparelho de leite fluido, um

aparelho de congelação de fundido, granulador de rotor, extrusão/esferonizador ou equipamento de secagem de pulverização.

### **Métodos de Tratamento**

[0074] Sepiapterin pode servir como uma terapêutico útil para doenças associadas com baixos níveis intracelulares de BH4 ou com disfunção de várias trajetórias metabólicas dependente de BH4 incluindo, mas não limitadas a, deficiência primária de BH4, deficiência de GTPCH, deficiência de 6-piruvoil-tetra-hidropterin sintase (PTPS), deficiência de DHPR, deficiência de sepiapterin redutase, distonia responsiva de dopamina, Síndrome de Segawa, deficiência de tirosina hidroxilase, fenilcetonúria, deficiência de DNAJC12, Doença de Parkinson, depressão devido a Doença de Parkinson, impulsividade na Doença de Parkinson, depressão maior, espectro de autismo, ADHD, esquizofrenia, distúrbio bipolar, isquemia cerebral, síndrome das pernas inquietas, Distúrbio Compulsivo Obsessivo, ansiedade, agressão em doença de Alzheimer, distúrbios cerebrovasculares, espasmo após hemorragia subaracnóide, miocardite, espasmo vaso coronariano, hipertrofia cardíaca, arteriosclerose, hipertensão, trombose, infecções, choque de endotoxinas, cirrose hepática, estenose pilórica hipertrófica, dano da mucosa gástrica, hipertensão pulmonar, disfunção renal, impotência e hipoglicemia. Desse modo, as várias formas de sepiapterin, ou um sal deste, de acordo com a presente invenção, podem ser administradas a um paciente em uma quantidade efetiva para obter um tratamento ou melhora da doença, distúrbio ou condição.

[0075] Em algumas concretizações de qualquer dos métodos precedentes, o alimento é um alimento de alta proteína. Em algumas concretizações de qualquer dos métodos precedentes, o alimento é um alimento de alta gordura (por exemplo, pelo menos 25, 30, 40 ou 50% das calorias são de gordura). Em algumas concretizações de

qualquer dos métodos precedentes, o alimento é um alimento de alta proteína e um alimento de alta gordura. Em algumas concretizações, o alimento é alimento de alta caloria (por exemplo, o alimento inclui pelo menos 100 calorias, por exemplo, pelo menos 200 calorias, pelo menos 300 calorias, pelo menos 400 calorias, pelo menos 500 calorias, por exemplo, 500-1500 ou 800-1000 calorias). Em algumas concretizações de qualquer dos métodos precedentes, o alimento é uma refeição, por exemplo, café da manhã, almoço ou jantar.

[0076] A quantidade de dosagem atual de uma composição da presente invenção administrada a um paciente pode ser determinada pelo médico e fatores fisiológicos tais como peso corpóreo, severidade da condição, o tipo de doença sendo tratada, intervenções terapêuticas prévias ou concorrentes, idiopatia do paciente e na rota de administração. Dependendo da dosagem e da rota de administração, o número de administrações de uma dosagem preferida e/ou uma quantidade efetiva pode variar de acordo com a resposta do indivíduo. O técnico responsável pela administração determinará, em qualquer caso, a concentração de ingrediente(s) ativo(s) em uma composição e dose(s) apropriada(s) para o indivíduo.

[0077] Em algumas concretizações, os pacientes recebem 2,5 mg/kg/dia, 5 mg/kg/dia, 10 mg/kg/dia, 20 mg/kg/dia, 40 mg/kg/dia, 60 mg/kg/dia ou 80 mg/kg/dia. Os pacientes podem receber a composição farmacêutica incluindo sepiapterin uma vez diariamente, duas vezes diariamente ou três vezes diariamente durante tratamento. Em algumas concretizações, os pacientes continuam suas outras medicações atuais para distúrbio relacionado a BH4 (por exemplo, L-dopa/carbidopa, 5HTP, melatonina, inibidores de MAO e agonistas receptores de dopamina conforme prescrito) exceto para suplementação de BH4 (se eles estão tomando BH4). Os pacientes podem não serem permitidos tomar quaisquer medicamentos

conhecidos para inibir síntese de folato (por exemplo, metotrexato, pemetrexed ou trimetrexato).

[0078] Em algumas concretizações, pacientes que estão tomando administração descontínua de BH4 (isto é, lavagem de BH4). Amostras de sangue para concentrações de Phe podem ser obtidas durante o período de lavagem de BH4 a 7, 5, 3 e 1 dia antes do tratamento com a composição farmacêutica da invenção ou até que os níveis de Phe no sangue sejam  $>360 \mu\text{mol/L}$  em qualquer ponto de tempo durante lavagem de BH4. Em algumas concretizações, pré-doses de amostras de sangue são testadas para sepiapterin, Phe, BH4 e tirosina (Tyr).

#### **Equivalentes e Escopo**

[0079] Aqueles técnicos no assunto reconhecerão ou serão capazes de determinar o uso de não mais do que experimentação de rotina, muitos equivalentes à concretizações específicas de acordo com a invenção aqui descrita. O escopo da presente invenção não é previsto para ser limitado a descrição acima, mas preferivelmente é conforme colocada nas reivindicações em anexo.

[0080] Em adição, é para ser compreendido que qualquer concretização particular da presente invenção que cai dentro da técnica anterior pode ser explicitamente excluída de qualquer uma ou mais das reivindicações. Desde que tais concretizações são consideradas para serem conhecidas a um técnico no assunto, elas podem ser excluídas mesmo se a exclusão não é colocada explicitamente aqui. Qualquer concretização particular das composições da invenção (por exemplo, qualquer composto; qualquer método de produção; qualquer método de uso; etc.) pode ser excluída de qualquer uma ou mais reivindicações, por qualquer razão, se ou não relacionadas à existência de técnica anterior.

## EXEMPLOS

### **Exemplo 1. Avaliação do efeito do alimento na administração de sepiapterin**

[0081] Método: Os indivíduos recebem duas doses orais de sepiapterin (10 mg /kg) separadas por uma semana em um estado alimentado e jejuado. Os indivíduos foram alimentados com uma refeição de alta gordura padrão (aproximadamente 50 por cento de teor calórico total da refeição) e refeição de alta caloria (aproximadamente 800 a 1000 calorias) começando 30 minutos antes do recebimento de sua segunda dose oral de sepiapterin no Dia 8.

[0082] A amostragem para análise PK ocorreu pré-dose nos Dias 1 e 8 (dentro de 30 minutos antes da dosagem) e 0,5 hr, uma hora, duas horas, 4 hr, 8 hr, 12 hr e 24 hr após as doses nos Dias 1 e 8.

[0083] As concentrações de sangue de sepiapterin e BH4 foram analisadas por MNG Labs.

[0084] O fluido cérebro-espinhal (CSF) de indivíduos selecionados é coletado via punção lombar no Dia 1 (antes da dose) e no Dia 7 (isto é, após dosagem diária por 7 dias) aproximadamente 30 minutos de tempo da concentração de plasma de BH4 observada máxima (T<sub>máx</sub>) conforme determinada da análise do sangue.

[0085] O fluido espinal cerebral (CSF) é analisado por MNG Labs. Estatísticas descritivas são providas para caracterizar quaisquer mudanças no metabolismo do neurotransmissor entre os resultados de amostra de Dia 1 e Dia 7.

[0086] Resultados: Conforme mostrado nas Tabelas 1 e 2 abaixo e Figura 1, surpreendentemente, a C<sub>máx</sub> de BH4 no plasma foi muito mais alta em indivíduos quando alimentados antes da administração comparada aos indivíduos que jejuaram antes da administração. Adicionalmente, existe uma diminuição na concentração de plasma de sepiapterin, mas um aumento na concentração de BH4, quando

sepiapterin foi administrado no estado alimentado vs. jejuado (FIG. 1). Razões de média geométrica (jejuado/alimentado, 90%CI) para sepiapterin de plasma foram 1,29 (0,84 a 2,00) para  $AUC_{last}$  e 1,57 (1,21 a 2,0) para  $C_{máx.}$  Razões correspondentes (90%CI) para BH4 de plasma foram 0,58 (0,47 a 0,71) para  $AUC_{0-inf}$  e 0,55 (0,45 a 0,68) para  $C_{máx.}$  Exposição total para BH4 conforme medida por  $AUC_{0-inf}$  e  $AUC_{last}$  aumenta por 1,7 vezes quando sepiapterin foi administrado no estado alimentado comparado com o estado jejuado.

Tabela 1. Sumário de Concentração de BH4 em Plasma de Indivíduos Jejuados

	Tempo (horas)							
	0	0,5	1	2	4	8	12	24
Média (nM)	7,62	25,65	154,63	413,48	624,34	248,09	85,87	18,33
SD (nM)	1,26	14,20	42,65	104,49	210,24	118,04	39,26	8,65
Média (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

Tabela 2. Sumário de Concentração de BH4 no Plasma de Indivíduos Alimentados

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

[0087] Adicionalmente, conforme mostrado nas Tabelas 3 e 4

abaixo e Figura 2, surpreendentemente, a  $C_{m\acute{a}x}$  de sepiapterin no plasma foi muito mais baixa em indivídúos quando alimentados antes da administração comparada a indivídúos que jejuaram antes da administração.

Tabela 3. Sumário de Concentração de Sepiapterin em Plasma de Indivídúos Jejuados

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

Tabela 4. Sumário de Concentração de Sepiapterin em Plasma de Indivídúos Alimentados

	Tempo (horas)							
		0,5	1	2	4	8	12	24
Média (nM)	0	0,63	2,38	2,96	2,96	0,18	0	0
SD (nM)	0	1,17	1,66	1,88	1,53	0,63	0	0
Média (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

## **Exemplo 2. Comparação de Eventos Adversos em Indivíduos Alimentados e Jejuados**

[0088] Método: Doze indivíduos foram dados uma única dose (10 mg/kg) de sepiapterin sob condições de jejum e então 7 dias mais tarde sob condições alimentadas. Definições padrões de eventos adversos (AE) foram usadas. AE de todas as causas foram aqueles que ocorrerem em qualquer tempo; eventos adversos emergentes de tratamento (TEAE) foram aqueles que ocorreram em ou após o tempo de administração de tratamento de estudo. TEAEs relacionados a medicamento de estudo foram baseados na opinião do investigador. SE sérios foram definidos como ameaça de vida ou morte causada, hospitalização ou prolongamento de hospitalização existente ou foram uma deficiência/incapacidade persistente ou significativa ou um substancial rompimento da capacidade para conduzir funções de vida normal ou uma anomalia congênita/defeito de nascença.

[0089] Resultados: Conforme mostrado na Tabela 5, surpreendentemente, existe uma incidência diminuída de eventos adversos quando sepiapterin foi administrado aos indivíduos alimentados comparados a indivíduos jejuados.

Tabela 5. Comparação de eventos adversos em condições jejuadas e alimentadas

	Sepiapterin 10 mg/kg	
	Jejuado	Alimentado
≥1 AE	5	1
TEAE	4	1
TEAE relacionado a medicamento de estudo	1	0

## **[0090] Exemplo 3. Determinação níveis de CSF de neurotransmissores após administração de sepiapterin**

[0091] Método: Análises foram conduzidas em amostras de CSF

de indivíduos administrados 60 mg/kg de sepiapterin ou placebo. Os seguintes analitos foram medidos: sepiapterin, BH4, BH2, ácido hemovanílico (HVA) e ácido 5-i-hidróxi-indoleacético (HIAA). Estatística descritiva (n, média, SD, média, mínimo, máximo) para estes analitos no Dia 1 e Dia 7 +/- 30 minutos de T<sub>max</sub> e mudança de linha de base no Dia 7 foram determinados para cada analito.

[0092] Resultados: Sepiapterin não foi detectado no CSF no Dia 1 ou Dia 7 +/- 30 minutos de BH4 T<sub>máx</sub>. A concentração de CSF de BH4 aumentou por 4,102 ng/mL em indivíduos tratados com sepiapterin, enquanto que não muda em indivíduos que receberam placebo (mudança da linha de base de -0,010 ng/mL). Similarmente, a concentração de CSF de BH2 aumentou por 1,368 ng/mL em indivíduos tratados com sepiapterin, enquanto que não muda em indivíduos que receberam placebo (mudança de linha de base de -0,020 ng/mL).

[0093] Mudanças em concentrações de neurotransmissor relativas ao Dia 1 também diferem entre indivíduos tratados com sepiapterin e indivíduos que receberam placebo. A concentração de HVA aumentou por 1,378 ng/mL em indivíduos tratados com sepiapterin comparados com uma diminuição de 0,630 ng/mL em indivíduos que receberam placebo. A concentração de 5-HIAA diminuiu em ambos os braços, mas a uma extensão menor em indivíduos tratados com sepiapterin do que em indivíduos que receberam placebo (-1,142 ng/mL versus -2,440 ng/mL).

[0094] De nota, concentrações de Dia 1 pré-dose de HVA (10,02 ng/ml) e 5-HIAA (3,69 ng/mL) para um indivíduo foram aproximadamente um terço das concentrações observadas nos outros indivíduos (HVA: 22,45 ng/mL a 44,72 ng/mL; 5-HIAA: 9,49 ng/mL a 19,70 ng/mL). No Dia 7, contudo, concentrações de HVA (29,93 ng/mL) e 5-HIAA (9,53 ng/mL) para este indivíduo foram próximas à

faixa observada nos outros indivíduos administrados com sepiapterin (concentrações de HVA: 30,64 ng/mL a 43,19 ng/mL; 5-HIAA: 10,10 ng/mL a 21,59 ng/mL). Concentrações de HVA e 5-HIAA para o indivíduo no Dia 7 foram ambas mais altas do que as concentrações médias para o Dia 7 de indivíduos tratados com placebo. O dado é resumido na Tabela 6 abaixo.

Tabela 6. Concentrações de analito no CSF de indivíduos.

<b>Analito</b>	<b>Dia</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Concentração Média (ng/mL)</b>
5-HIAA	1	sepiapterin	14,6
		placebo	11,9
	7	sepiapterin	13,4
		placebo	9,5
BH2	1	sepiapterin	0,5
		placebo	0,5
	7	sepiapterin	1,9
		placebo	0,5
BH4	1	sepiapterin	4,4
		placebo	3,2
	7	sepiapterin	8,5
		placebo	3,2
HVA	1	sepiapterin	32,3
		placebo	25,1
	7	sepiapterin	33,7
		placebo	24,5
Sepiapterin	1	sepiapterin	0
		placebo	0
	7	sepiapterin	0
		placebo	0

#### Exemplo 4. Análise Farmacocinética de administração de múltiplas doses de sepiapterin

[0095] Métodos: Três coortes de oito indivíduos alimentados cada foram randomizados para receber sepiapterin ou placebo uma vez ao dia por 7 dias em uma razão de 6:2. Uma estratégia de dose sentinela foi também usada para administração de dose mais alta de sepiapterin.

[0096] Resultados: Concentrações de plasma-tempo de sepiapterin e BH4 foram similares após 1 e 7 dias de tratamento com sepiapterin, com nenhum acúmulo de medicamento. O dado farmacocinético é mostrado na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7. Sumário de dado farmacocinético para múltiplas administrações de sepiapterin

Parâmetro	Composto	Dia	Dose de sepiapterin (mg/kg)		
			5	20	60
C <sub>máx</sub> (ng/mL)	sepiapterin	1	0,6	1,2	2,7
		7	0,6	1,3	2,8
	BH4	1	147	496	597
		7	152	516	678
T <sub>máx</sub> (h)	sepiapterin	1	3,0	2,6	3,3
		7	3,0	2,7	3,0
	BH4	1	4,0	4,0	4,6
		7	4,0	4,0	4,0
AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL)	sepiapterin	1	NC	NC	23
		7	NC	NC	23
	BH4	1	994	3031	4560
		7	1070	3718	4864
AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	sepiapterin	1	1,0	3,9	21,2
		7	0,7	4,3	16,0
	BH4	1	1014	3085	4668
		7	NC	NC	NC

NC=Não calculado

## **OUTRAS CONCRETIZAÇÕES**

[0097] É para ser compreendido que enquanto que a presente revelação foi descrita em conjunto com a descrição detalhada desta, a descrição precedente é prevista para ilustrar e não limitar o escopo da presente revelação, que é definida pelo escopo das reivindicações em anexo. Outros aspectos, vantagens e alterações estão dentro do escopo das reivindicações em anexo.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de um distúrbio relacionado a BH4 em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, com alimento.

2. Método de aumentar a exposição de plasma de BH4 em um indivíduo que recebe terapia de sepiapterin, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, com alimento.

3. Método de redução da taxa de absorção em uma forma de dosagem oral de sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, conforme medida pela concentração de BH4 alcançada no plasma com o tempo em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, com alimento.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a quantidade efetiva é uma quantidade suficiente para produzir uma concentração de pelo menos 50 ng/mL no plasma do indivíduo dentro de 10 horas de administração.

5. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a quantidade efetiva compreende uma dose que é pelo menos 20% mais baixa do que a dose suficiente para produzir uma concentração de plasma de BH4 máxima ( $C_{máx}$ ) de pelo menos 50 ng/mL no plasma do indivíduo dentro de 10 horas de administração de sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, sem alimento.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a quantidade efetiva é 2,5 mg/kg a 100 mg/kg por dose.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a administração ao indivíduo ocorre menos do que 30 minutos antes do consumo do alimento.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a administração ao indivíduo é substancialmente ao mesmo tempo como o alimento.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a administração é imediatamente após o consumo de alimento até duas horas após o consumo.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a quantidade efetiva resulta em um aumento na concentração de plasma máxima (C<sub>máx</sub>) de BH4 comparado a administração sem alimento.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a quantidade efetiva resulta em um aumento na área sob a curva de tempo de concentração de tempo zero para última concentração (AUC<sub>0-última</sub>) de BH4 comparada a administração sem alimento.

12. Composição farmacêutica compreendendo sepiapterin, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizada pelo fato de que a composição é formulada para aumentar tempo de residência gástrica e/ou intestino anterior.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que a composição é formulada como uma forma de dosagem bio-adesiva, uma forma de dosagem de alta densidade, uma forma de dosagem expansível, uma

forma de dosagem de hidrogel super-porosa ou uma forma de dosagem flutuante.

14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem flutuante compreende uma resina de troca de íons, um sistema raft, uma câmara inflável, uma mistura efervescente, um hidrocoloide inchável ou um sistema multiparticulado.

15. Método de tratamento de um distúrbio relacionado a BH4 em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 12 a 14.

16. Método de aumentar a exposição de plasma de BH4 em um indivíduo que recebe terapia de sepiapterin, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 12 a 14.

17. Método de redução da taxa de absorção em uma forma de dosagem oral de sepiapterin, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, conforme medida pela concentração de BH4 alcançada no plasma com o tempo em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 12 a 14.

18. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 15, caracterizado pelo fato de que o distúrbio relacionado a BH4 é uma deficiência de BH4 ou fenilcetonúria.

19. Método de aumentar o nível de ácido hemovanílico e/ou ácido 5-i-hidróxi-indoleacético em um indivíduo, caracterizado pelo fato de compreender administrar uma quantidade efetiva de

sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, com alimento.

20. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o nível de ácido hemovanílico e/ou ácido 5-i-hidróxi-indoleacético no CSF do indivíduo é aumentado.

21. Método, de acordo com a reivindicação 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que o nível de ácido hemovanílico e/ou ácido 5-i-hidróxi-indoleacético no indivíduo é aumentado pelo menos 100% comparado ao nível antes da administração.

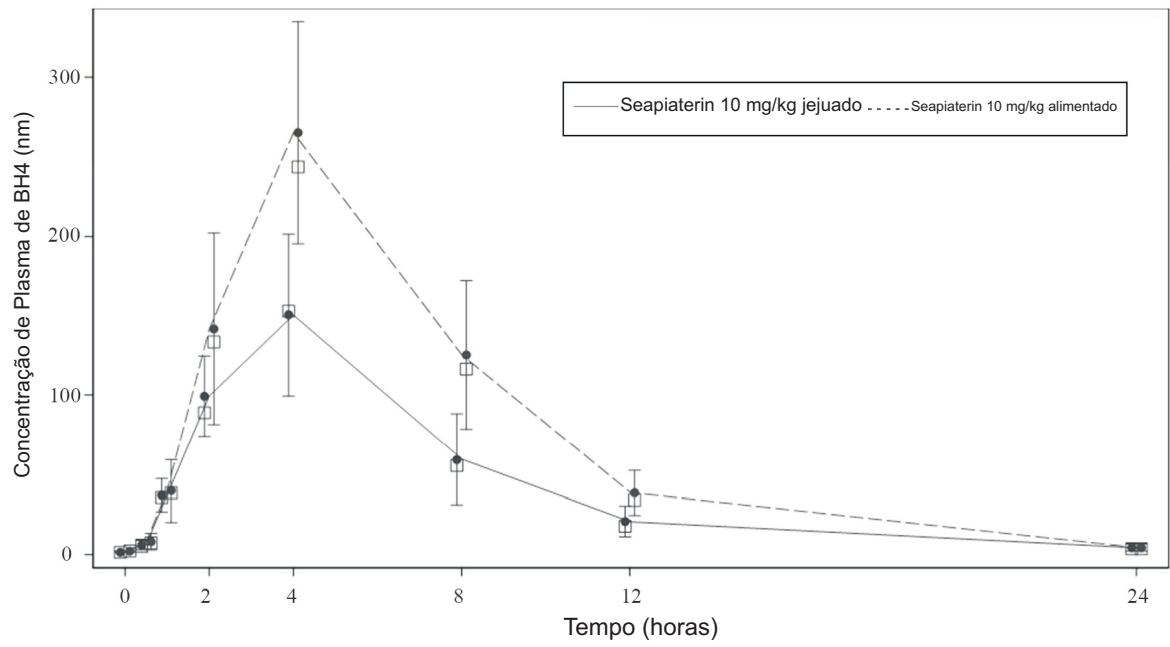


FIG. 1

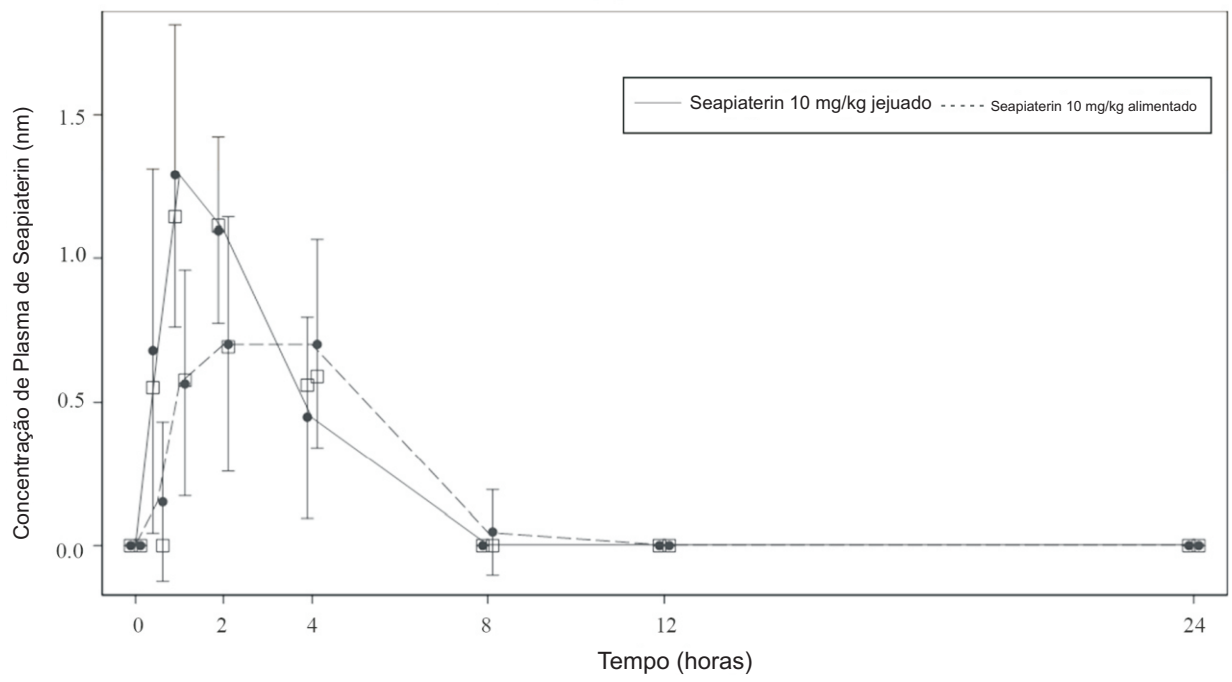


FIG. 2

## RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA AUMENTAR EXPOSIÇÃO DE PLASMA DE TETRA-HIDROBIOPTERIN**".

A presente invenção refere-se a composições incluindo sepiapterin, ou um sal farmacologicamente aceitável deste e métodos para o tratamento de distúrbios relacionados a BH4. Em algumas concretizações, estas composições e métodos resultam em um aumento na exposição de plasma de BH4.