



MD/EP 3801536 T2 2024.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3801536 (13) T2

(51) Int. Cl.:A61K 31/519 (2006.01.01)
A61K 9/00 (2006.01.01)
A61K 9/20 (2006.01.01)
A61P 3/00 (2006.01.01)
A61P 25/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0340 (22) Data de depozit: 2019.05.30 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19811888.7, 2019.05.30 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3801536, 2021.04.14 (31) Numărul cererii prioritare: 201862677943 P; 201862771398 P; 201962822376 P; 201937663 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.05.30; 2018.11.26; 2019.03.22; 2019.05.28 (33) Țara cererii prioritare: US; US; US; GC	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 11/2024, 2024.11.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 29/2024, 2024.07.17 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 05/2021, 2021.05.31
(71) Solicitant: PTC THERAPEUTICS MP, INC., US (72) Inventatori: SMITH Neil, US; REIS Jonathan, US (73) Titular: PTC THERAPEUTICS MP, INC., US (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Administrarea sepiapterinei fără alimente pentru utilizare într-o metodă de creștere a expunerii plasmatice a sepiapterinei

(57) Rezumat:

Prezenta invenție prezintă compoziții care includ sepiapterina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și metode pentru tratamentul tulburărilor legate de BH4. În unele variante de realizare aceste compoziții și metode au ca rezultat o creștere a expunerii plasmatice, LCR și/sau a creierului la sepiapterină.

Revendicări: 9

Figuri: 2

MD/EP 3801536 T2 2024.11.30

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)****Domeniul tehnic**

- 5 Prezentă dezvoltare se referă la compuși pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări legate de BH4. În particular, prezenta dezvoltare se referă la sepiapterină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări legate de BH4.

Stadiul tehnicii

- 10 Sepiapterina este un precursor natural al tetrahidrobiopterinei (BH4), un cofactor esențial natural al enzimelor intracelulare critice, inclusiv, dar fără a se limita la fenilalaninhidroxilază (PAH) (Kaufman, 1958), tirozinhidroxilază (TH) (Nagatsu și colab., 1964), triptofan hidroxilază (TPH) (Ichiyama și colab., 1970), oxid nitric sintaze (NOS) (Kwon și colab., 1989), (Mayer și colab., 1991) și alchilglicerol monooxygenază (AGMO) (Tietz și colab., 1964). Conversia rapidă a sepiapterinei în BH4 are loc printr-o
- 15 reducere în două etape a căii de recuperare pentru sinteza BH4 (Sawabe, 2008). O formă sintetică de BH4 (de exemplu, diclorhidrat de sapropterină) este utilizată ca terapie pentru bolile asociate cu fenilalanină plasmatică ridicată, cum ar fi fenilcetonuria (PKU). PKU este o eroare din naștere a metabolismului cauzată în principal de mutații ale genei PAH. BH4 a fost, de asemenea, testat ca terapie pentru diferite simptome ale sistemului nervos central asociate cu PKU și alte boli, dar a demonstrat efect limitat, probabil din cauza
- 20 incapacității BH4 de a traversa bariera hemato-encefalică și/sau de a pătrunde eficient în celulele creierului (Klauman și colab., 2013; Grant și colab., 2015).

- Lucrări recente au sugerat că, în comparație cu BH4, sepiapterina administrată periferic posedă o permeabilitate mai mare prin membrane și, ca rezultat, poate accesa mai ușor celulele hepatice, renale și cerebrale. Se raportează că sepiapterina este rapid transformată în BH4 intracelular, crescând astfel
- 25 nivelurile de BH4 la nivelul ficatului, rinichilor și creierului (Sawabe, 2008). Ca rezultat, sepiapterina poate servi ca un medicament util pentru bolile asociate cu niveluri scăzute de BH4 intracelular sau cu disfuncția diferitelor căi metabolice dependente de BH4.

- US 2013/0197000 A1 descrie un medicament și alimente/băuturi care conțin sepiapterina pentru prevenirea sau îmbunătățirea disfuncției cerebrale.

30

Rezumatul invenției

- Un prim aspect conform invenției este sepiapterina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări asociate cu BH4 la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda cuprinzând administrarea la subiect a unei cantități eficiente de sepiapterină sau a unei
- 35 săruri acceptabile farmaceutic a acestora, fără hrană, în care:

tulburarea legată de BH4 este o tulburare a SNC;

sepiapterina este administrată oral într-o formă de dozare orală; și

administrarea la subiect are loc la două ore după consumarea alimentelor și până la 30 de minute înainte de a consuma alimente suplimentare.

- 40 Într-o variantă de realizare, administrarea crește expunerea plasmatică la sepiapterină la subiect în comparație cu administrarea cu alimente.

Într-o variantă de realizare, metoda mărește expunerea la sepiapterină la lichidului cefalorahidian (LCR) și/sau a creierului la subiect, comparativ cu administrarea cu alimente.

- 45 Într-o variantă de realizare, metoda crește viteza de absorbție și/sau scade conversia periferică în BH4 a unei forme de dozare orală de sepiapterină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, măsurată prin concentrația de sepiapterină atinsă în plasmă în timp la subiect, comparativ cu administrarea cu alimente.

Într-o variantă de realizare, cantitatea eficientă este o cantitate suficientă pentru a produce o concentrație de cel puțin 0,5 ng/mL în plasma subiectului în decurs de 1 oră de la administrare.

- 50 Într-o variantă de realizare, cantitatea eficientă cuprinde o doză care este cu cel puțin 20% mai mică decât doza suficientă pentru a produce o concentrație plasmatică maximă (Cmax) de cel puțin 0,5 ng/mL la subiect în decurs de 1 oră de la administrarea sepiapterinei, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, cu alimente.

Într-o variantă de realizare, cantitatea eficientă este de la 2,5 mg/kg până la 100 mg/kg per doză.

- 55 Într-o variantă de realizare, administrarea la subiect are loc cu mai mult de 30 de minute înainte sau cu mai mult de patru ore după consumarea alimentelor.

Într-o variantă de realizare, cantitatea eficientă are ca rezultat o creștere a concentrației maxime în plasmă, LCR și/sau creier (Cmax) a sepiapterinei, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia, în comparație cu administrarea cu alimente.

Descriere pe scurt

Referințele la metodele de tratament din această descriere trebuie interpretate ca referiri la compuși, compoziții farmaceutice și medicamente din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă de tratare a corpului uman (sau animal) prin terapie.

Prezenta descriere se referă la descoperirea că administrarea de sepiapterina la un subiect într-o stare de repaus alimentar duce, în mod neașteptat, la o concentrație maximă (C_{max}) în plasmă de BH4 mai scăzută, în ciuda creșterii C_{max} plasmatice a sepiapterinei și a expunerii, măsurate utilizând aria sub curba concentrației timp ($AUC_{0-\text{ultim}}$) a subiectului în comparație cu administrarea cu alimente. Fără a fi legat de teorie, creșterea expunerii plasmatice la sepiapterina într-o stare de repaus alimentar poate rezulta din absorbția gastrointestinală rapidă, cinetica de saturație a transportatorilor activi de sepiapterină pe membrana celulelor hepatice (de exemplu hENT2) și/sau saturația intracelulară a enzimelor sepiapterin reductazei și/sau dihidrofolat reductazei responsabile de reducerea sepiapterinei în BH4. În plus, creșterea C_{max} plasmatică a sepiapterinei are ca rezultat o creștere a LCR și/sau a expunerii creierului cu penetrarea ulterioară a sepiapterinei în celulele creierului. Prezenta dezvăluire se referă la compoziții care includ sepiapterina sau o sare a acesteia și la metode pentru tratamentul tulburărilor legate de BH4. În unele variante de realizare, aceste compoziții și metode au ca rezultat o creștere a expunerii plasmatice, LCR și/sau a creierului la sepiapterină. În unele variante de realizare, o creștere a expunerii creierului la sepiapterină este determinată prin măsurarea nivelului de metaboliți ai unei monoamine, de exemplu, dopamină și/sau serotonină (de exemplu, acid homovanilic sau acid 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA)) în LCR, în care o creștere (de exemplu, creștere cu cel puțin 5%, creștere cu cel puțin 10%, creștere cu cel puțin 15%, creștere cu cel puțin 25%, creștere cu cel puțin 50%, creștere cu cel puțin 75% sau creștere cu cel puțin 100%) comparativ cu o referință, indică o expunere crescută a creierului la sepiapterină.

După cum se știe în domeniu, alimentele pot influența absorbția compușilor. Absorbția poate fi întârziată, dar nu redusă, sau cantitatea totală de medicament absorbit poate fi redusă. Efectul alimentar se poate datora încetinirii timpului de rezidență gastric sau anterior al intestinului, scăderii accesului compusului la locurile de absorbție, modificării vitezei de dizolvare a compusului sau modificării pH-ului stomacului. Datorită acestor efecte, este important să se stabilească o schemă de dozare specifică pentru medicamentele care trebuie administrate în afara meselor sau cu alimente.

Aici este descrisă o metodă de tratare a unei tulburări legate de BH4 la un subiect care are nevoie de aceasta (de exemplu, prin scăderea conversiei periferice a sepiapterinei în BH4), prin administrarea unei cantități eficiente de sepiapterina sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia, fără alimente, în care: tulburarea legată de BH4 este o tulburare SNC; sepiapterina este administrată oral într-o formă de dozare orală; iar administrarea la subiect are loc între două ore după consumarea alimentelor până la 30 de minute înainte de a consuma alimente suplimentare.

De asemenea, aici este descrisă o metodă de creștere a expunerii plasmatice la sepiapterină la un subiect (de exemplu, prin scăderea conversiei periferice a sepiapterinei în BH4) care primește terapie cu sepiapterină prin administrarea la subiect a unei cantități eficiente de sepiapterină sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia, fără alimente.

De asemenea, aici este descrisă o metodă de creștere a lichidului cefalorahidian (LCR) și/sau a creierului la sepiapterină la un subiect (de exemplu, prin scăderea conversiei periferice a sepiapterinei în BH4) care primește terapie cu sepiapterină prin administrarea la subiect a unei cantități eficiente de sepiapterină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, fără alimente.

De asemenea, aici este descrisă o metodă de creștere a vitezei de absorbție și/sau de scădere a conversiei periferice în BH4 a unei forme de dozare orală de sepiapterină măsurată prin concentrația de sepiapterină atinsă în plasmă în timp la un subiect, prin administrarea la subiect a unei cantități eficiente de sepiapterină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, fără alimente.

În unele variante de realizare ale oricăreia dintre metodele de mai sus, cantitatea eficientă este o cantitate (de exemplu, 2,5 mg/kg până la 100 mg/kg per doză) suficientă pentru a produce o concentrație plasmatică a sepiapterină de cel puțin 0,5 ng/mL (de exemplu, cel puțin 1 ng/mL, cel puțin 1,5 ng/mL, cel puțin 2,5 ng/mL sau cel puțin 3,5 ng/mL) în plasma subiectului în decurs de 1 oră de la administrarea fără alimente, de exemplu, cantitatea eficientă include o doză care este cu cel puțin 10% (de exemplu, cu cel puțin 20%, cel puțin 40%, cel puțin 60%, cel puțin 80%, cel puțin 100% sau cel puțin 120%) mai mică decât doza suficientă pentru a produce o concentrație plasmatică maximă (C_{max}) de cel puțin 0,5 ng/mL (de exemplu, cel puțin 1 ng/mL, cel puțin 1,5 ng/mL, cel puțin 2,5 ng/mL sau cel puțin 3,5 ng/mL) în plasma subiectului în decurs de 1 ora de administrare a sepiapterinei cu alimente.

În oricare dintre metodele de mai sus, administrarea are loc cu mai mult de 30 de minute înainte sau cu cel puțin 2 ore după consumarea alimentelor (de exemplu, în unele variante de realizare ale oricăreia dintre metodele de mai sus, administrarea are loc la cel puțin 4 ore după consumarea alimentelor, la cel puțin 8 ore după consumarea alimentelor sau la cel puțin 12 ore după consumarea alimentelor). În unele

variante de realizare ale oricăreia dintre metodele de mai sus, sepiapterina sau sarea acesteia este administrată fără un aliment bogat în proteine. În unele variante de realizare ale oricăreia dintre metodele de mai sus, sepiapterina sau sarea acesteia este administrată fără un aliment bogat în grăsimi (de exemplu, cel puțin 25, 30, 40 sau 50% din calorii sunt din grăsimi). În unele variante de realizare ale oricăreia dintre metodele de mai sus, sepiapterina sau sarea acesteia este administrată fără un aliment bogat în grăsimi. În unele variante de realizare, sepiapterina sau sarea acesteia este administrată fără un aliment bogat în calorii (de exemplu, alimentul include cel puțin 100 de calorii, de exemplu, cel puțin 200 de calorii, cel puțin 300 de calorii, cel puțin 400 de calorii, cel puțin 500 de calorii, de exemplu, 500-1500 sau 800-1000 calorii). În unele variante de realizare ale oricăreia dintre metodele de mai sus, sepiapterina sau sarea acesteia este administrată fără ca alimentele să fie o masă, de exemplu, micul dejun, prânzul sau cina.

În unele variante de realizare, administrarea (care are loc cu mai mult de aproximativ 30 de minute înainte de sau cu cel puțin 2 ore după consumarea alimentelor) are ca rezultat o creștere (de exemplu, cel puțin 10%, cel puțin 20%, cel puțin 40%, cel puțin 60%, cel puțin 80%, cel puțin 100% sau cel puțin 120%) în concentrația maximă de sepiapterină în plasmă, LCR și/sau creier (C_{max}) în comparație cu administrarea cu alimente (de exemplu, cu mai puțin de 30 de minute înainte de 2 ore după consumarea alimentelor).

În unele variante de realizare, administrarea (care are loc cu mai mult de 30 de minute înainte sau cu cel puțin 2 ore după consumarea alimentelor) are ca rezultat o creștere (de exemplu, cel puțin 10%, cel puțin 20%, cel puțin 40%, cel puțin 60%, la cel puțin 80%, cel puțin 100% sau cel puțin 120%) în gradul de absorbție (ASC_{0-ultimul}) de sepiapterină comparativ cu administrarea cu alimente (administrarea la subiect are loc cu mai puțin de 30 de minute înainte și cu mai puțin de 2 ore după consumarea alimentelor).

De asemenea, aici este descrisă (dar nu face parte din invenția revendicată) o metodă de creștere a nivelului de acid homovanilic și/sau acid 5-hidroxiindoleacetic la un subiect, metoda cuprinzând administrarea unei cantități eficiente de sepiapterină sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia, fără mâncare. În unele variante de realizare, nivelul de acid homovanilic și/sau acid 5-hidroxiindoleacetic în lichidul cefalorahidian (CSF) al subiectului este crescut. În unele variante de realizare, nivelul de acid homovanilic și/sau acid 5-hidroxiindoleacetic la subiect (de exemplu, în LCR al subiectului) este crescut cu cel puțin 5% în comparație cu nivelul anterior administrării (de exemplu, nivelul este crescut la cel puțin 10%, cel puțin 20%, cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80%, cel puțin 90%, cel puțin 100%, la cel puțin 150%, cel puțin 200%, cel puțin 250%, cel puțin 300% față de nivelul anterior administrării).

În unele variante de realizare, înainte de administrarea sepiapterinei sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia, subiectul are niveluri de acid homovanilic și/sau acid 5-hidroxiindoleacetic care sunt mai mici de 50% (de exemplu, mai puțin de 40%, mai puțin de 30%) dintre nivelurile unui subiect mediu, (de exemplu, subiectul are niveluri LCR de acid homovanilic mai mici de 15 ng/mL și/sau are niveluri LCR de acid 5-hidroxiindoleacetic mai mici de 5 ng/mL). În unele variante de realizare nerevendicate, subiectul nu a fost diagnosticat cu o tulburare legată de BH4. În unele variante de realizare nerevendicate, subiectul nu are simptome ale unei tulburări legate de BH4. În unele variante de realizare, după administrarea sepiapterinei sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia, nivelurile de acid homovanilic și/sau 5-hidroxiindoleacetic la subiect sunt mai mari de 50% dintre nivelurile unui subiect mediu, (de exemplu, subiectul are LCR, nivelurile de acid homovanilic mai mari de 15 ng/mL și/sau cu niveluri LCR ale acidului 5-hidroxiindoleacetic mai mari de 5 ng/mL).

În oricare dintre variantele exemple de realizare de mai sus, subiectul suferă de și/sau a fost diagnosticat cu o tulburare legată de BH4.

În variantele de realizare de mai sus, tulburarea legată de BH4 este o tulburare a SNC (cum ar fi sindromul Segawa, depresia, schizofrenia, autismul sau boala Parkinson).

Definiții

În această cerere, dacă nu este clar altfel din context, (i) termenul "un" poate fi înțeles ca însemnând "cel puțin unul"; (ii) termenul "sau" poate fi înțeles ca însemnând "și/sau"; (iii) termenii "cuprinzând" și "incluzând" pot fi înțeleși ca cuprinzând componente sau etape detaliate, indiferent dacă sunt prezentate singure sau împreună cu una sau mai multe componente sau etape suplimentare; și (iv) termenii "aproximativ" și "aproximativ" pot fi înțeleși că permit o variație standard așa cum ar fi înțeles de cei cu calificare obișnuită în domeniu; și (v) în cazul în care sunt furnizate intervale, sunt incluse punctele finale.

Așa cum este utilizat aici, termenul "administrare" se referă la administrarea unei compoziții la un subiect. Administrarea la un subiect animal (de exemplu, la un om) poate fi pe orice cale adecvată. Conform invenției, în toate variantele de realizare, administrarea este orală.

O "cantitate eficientă" dintr-un compus poate varia în funcție de factori cum ar fi starea bolii, vârsta, sexul și greutatea individului și capacitatea compusului de a provoca răspunsul dorit. O cantitate eficientă terapeutic cuprinde o cantitate în care orice efecte toxice sau dăunătoare ale compusului sunt

depășite de efectele benefice din punct de vedere terapeutic. O cantitate eficientă cuprinde, de asemenea, o cantitate suficientă pentru a conferi beneficii, de exemplu, beneficii clinice.

Termenul "aliment", așa cum este utilizat aici, se referă la alimente solide cu un conținut suficient de grăsime și de grăsime încât să nu fie dizolvată și absorbită rapid în stomac. De exemplu, o masă, cum ar fi micul dejun, prânzul sau cina. Termenul "cu hrană", așa cum este utilizat aici, se referă la administrarea unei compoziții între aproximativ 30 de minute înainte până la aproximativ două ore după masă, de exemplu, consumul unei mese. Termenii "fără alimente", "post" sau "stomacul gol" se referă la condiția de a nu fi consumat alimente solide timp de cel puțin aproximativ 2 ore până la aproximativ 30 de minute înainte de a consuma alimente suplimentare.

Termenul "compoziție farmaceutică", așa cum este utilizat aici, reprezintă o compoziție care conține un compus descris aici formulat cu un excipient acceptabil farmaceutic. Compozițiile farmaceutice pot fi formulate, de exemplu, pentru administrare orală în formă de dozare unitară (de exemplu, o tabletă, capsulă, caplet, capac de gel, suspensie, soluție sau sirop); pentru administrare locală (de exemplu, sub formă de cremă, gel, loțiune sau unguent); pentru administrare intravenoasă (de exemplu, ca soluție sterilă fără embolii sub formă de particule și într-un sistem de solvent adecvat pentru utilizare intravenoasă); sau în orice altă formulare acceptabilă farmaceutic.

Așa cum este utilizat aici, termenul "sare acceptabilă farmaceutic" înseamnă orice sare acceptabilă farmaceutic a sepiapterinei. De exemplu, sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale sepiapterinei le includ pe acelea care se încadrează în raționamentul medical sănătos, potrivite pentru utilizare în contact cu țesuturile oamenilor și animalelor fără toxicitate, iritare, răspuns alergic nejustificat și sunt proporționale cu un raport beneficiu/risc rezonabil. Sărurile acceptabile farmaceutic sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, sărurile acceptabile farmaceutic sunt descrise în: Berge și colab., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 și în Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl și C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Sărurile pot fi preparate in situ în timpul izolării finale și purificării compușilor descriși aici sau separat prin reacția unei grupări de bază liberă cu un acid organic adecvat.

Frecvent, compușii sunt preparați sau utilizați ca săruri acceptabile farmaceutic preparate ca produse de adiție a acizilor acceptabili farmaceutic. Acizii adecvați acceptabili farmaceutic și metodele de preparare a sărurilor adecvate sunt bine cunoscute în domeniu. Sărurile pot fi preparate din acizi netoxici acceptabili farmaceutic, inclusiv acizi anorganici și organici.

Sărurile reprezentative de adiție acidă includ acetat, adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, besilat, bisulfat, borat, butirat, camforat, camforsulfonat, citrat, ciclopentanpropionat, digluconat, dodecilsulfat, etansulfonat, glucolat, fumat, fosfat, fosfat, glicerolat, fosfat, hemisulfat, heptonat, hexanoat, bromhidrat, clorhidrat, hidriodură, 2-hidroxi-etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauril sulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naftalensulfonat, nitrat, otinalat, palmat, palmat săruri pectinat, persulfat, 3-fenilpropionat, fosfat, picrat, pivalat, propionat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, tiocianat, toluensulfonat, undecanoat și valerat.

Așa cum este utilizat aici, termenul "subiect" sau "pacient" se referă la orice organism cărui i se poate administra un compus sau o compoziție descrisă aici, de exemplu, în scopuri experimentale, de diagnostic, profilactice și/sau terapeutice. Subiecții tipici includ orice animal (de exemplu, mamifere, cum ar fi șoareci, șobolani, iepuri, primare non-umane și oameni). Un subiect poate să caute sau să aibă nevoie de tratament, să necesite tratament, să primească tratament, să primească tratament în viitor sau să fie un om sau un animal care este îngrijit de un profesionist instruit pentru o anumită boală sau afecțiune.

Termenul "tulburare legată de BH4", așa cum este utilizat aici, se referă la orice boală sau tulburare care poate obține un beneficiu terapeutic din modularea nivelului sau activității BH4. Tulburările legate de BH4 includ deficit primar de BH4, deficit de GTPCH, deficit de 6-piruvil-tetrahidropterin sintază (PTPS), deficiență de DHPR, deficit de sepiapterin reductază, distonie sensibilă la dopamină, sindrom Segawa, deficit de ADN-fenilceros, deficiență de ADN-C2 ncy, boala Parkinson, depresie datorată bolii Parkinson, impulsivitate la pacienții cu Parkinson, depresie majoră, spectru autist, ADHD, schizofrenie, tulburare bipolară, ischemie cerebrală, sindromul picioarelor neliniștite, tulburare obsesiv-compulsivă, anxietate, agresiune în boala Alzheimer, tulburări cerebrovasculare după hemoragii, tulburări cerebro-vasculare, miocardită hemoragică, vasospasm coronarian, hipertrofie cardiacă, arterioscleroză, hipertensiune arterială, tromboză, infecții, șoc de endotoxine, ciroză hepatică, stenoza pilorică hipertrofică, leziune a mucoasei gastrice, hipertensiune pulmonară, disfuncție renală, impotență sau hipoglicemie. Conform invenției, în toate variantele de realizare descrise aici, tulburarea legată de BH4 este o tulburare a SNC (cum ar fi sindromul Segawa, depresia, schizofrenia, autismul sau boala Parkinson).

Așa cum sunt utilizați aici, termenii "tratament", "de tratat" sau "tratare" înseamnă atât tratament terapeutic, cât și măsuri profilactice sau preventive în care scopul este de a preveni sau încetini (atenua) o afecțiune fiziologică, tulburare sau boală nedorită sau obține rezultate clinice benefice sau dorite.

Rezultatele clinice benefice sau dorite includ atenuarea simptomelor; diminuarea amplitudinii unei stări, tulburări sau boli; stare stabilizată (adică, fără agravare) a condiției, tulburării sau bolii; întârzierea apariției sau încetării progresiei stării, tulburării sau bolii; ameliorarea stării, a tulburării sau a stării de boală sau a remisiunii (fie parțiale sau totale), fie că sunt detectabile sau nedetectabile; o ameliorare a cel puțin unui parametru fizic măsurabil, care nu este neapărat perceptibil de către pacient; sau îmbunătățirea sau îmbunătățirea stării, tulburării sau bolii. Tratamentul include declanșarea unui răspuns semnificativ clinic, fără niveluri excesive de efecte secundare. Tratamentul include, de asemenea, prelungirea supraviețuirii în comparație cu supraviețuirea așteptată, dacă nu se primește tratament.

Scurtă descriere a desenelor

FIG. 1 este un grafic care ilustrează concentrația plasmatică medie a BH4 în timp la subiecții hrăniți și aflați în post.

FIG. 2 este un grafic care ilustrează concentrația plasmatică medie a sepiapterinei în timp la subiecții hrăniți și aflați în post.

Descriere detaliată

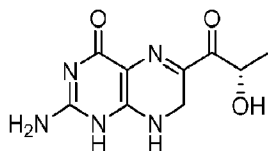
Prezenții inventatori au descoperit că administrarea sepiapterinei, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia, fără alimente are ca rezultat în mod neașteptat o creștere a plasmei sepiapterinei, a LCR și/sau a expunerii creierului unui subiect. În consecință, prezenta dezvăluire se referă la compoziții care includ sepiapterina, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, și metode pentru tratamentul tulburărilor legate de BH4 care pot duce la o creștere a expunerii plasmatice, LCR și/sau a creierului la sepiapterină.

Sepiapterină

Sepiapterina trece în celulă și este transformată în 7,8-dihidrobiopterină de către sepiapterin reductază. 7,8-dihidrobiopterina este apoi convertită în BH4 prin reducerea cu dihidrofolat reductazei.

Fără a fi legat de teorie, administrarea de sepiapterină fără alimente poate duce la o creștere a expunerii plasmatice, LCR și/sau a creierului la sepiapterină prin creșterea ratei de absorbție a sepiapterinei. Pe măsură ce sepiapterina trece eficient prin membranele celulare, dacă sepiapterina administrată este absorbită rapid, de exemplu, prin administrarea pe stomacul gol, transportatorii activi ai enzimelor sepiapterina și/sau sepiapterin reductază din celule pot fi saturați, rezultând că cel puțin o parte din sepiapterina administrată nu intră în celule și/sau părăsește celulă fără a fi redusă la 7,8-dihidrobiopterina. Acest exces de sepiapterină din plasmă poate traversa apoi bariera hematoencefalică (BBB) și poate intra în celulele creierului înainte de a fi convertit în BH4, rezultând niveluri mai mari de BH4 în creier (și/sau LCR) în comparație cu administrarea cu alimente, care reduce viteza de absorbție a sepiapterinei și poate să nu conducă la saturarea transportatorilor sepiapterinei și a enzimelor sepiapterin reductază intracelulare. Astfel, administrarea sepiapterinei fără alimente duce, în mod neașteptat, la o creștere a concentrației maxime în plasmă, LCR și/sau creier (C_{max}) și/sau gradul de absorbție (ASC_{0-ultimul}) de sepiapterină comparativ cu administrarea cu alimente. Nivelurile crescute de sepiapterină în plasmă, LCR și/sau creier pot fi benefice în tratamentul anumitor tulburări BH4, de exemplu, tulburări ale SNC legate de BH4.

Sepiapterina are structura:



Sepiapterin

Sepiapterina, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, poate fi formulată într-o compoziție farmaceutică. În unele variante de realizare, o compoziție farmaceutică descrisă aici include 20-30% sepiapterină sau o sare a acesteia, în greutate totală, de exemplu, 20%, 22%, 25%, 27% sau 30%. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică include mai mult de 20% sepiapterină în greutate totală, de exemplu, mai mult de 25%, mai mult de 30%, mai mult de 40%, mai mult de 50%, mai mult de 60%, mai mult de 70%, mai mult de 80% sau mai mult de 90%. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică include mai puțin de 20% sepiapterină în greutate totală, de exemplu, mai puțin de 20%, mai puțin de 15%, mai puțin de 10% sau mai puțin de 5%.

De asemenea, aici este descrisă o compoziție farmaceutică care include sepiapterina sau o sare a acesteia și mai puțin de 10% din greutatea corporală totală a unui antioxidant, de exemplu, 9%, 7%, 5%, 3%, 1%, 0,5%, 0,25% sau 0,1%. Antioxidantul poate fi acid ascorbic. În unele variante de realizare, raportul dintre sepiapterina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia la antioxidant este 1:1, de exemplu, 2:1, 5:1, 7:1 sau 10:1. Compoziția farmaceutică poate include 20-30% sepiapterină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în greutate totală, de exemplu, 20%, 22%, 25%, 27% sau 30%. Compoziția farmaceutică poate include în plus un dispersant, de exemplu, croscarmeloză de sodiu. Compoziția farmaceutică poate include 0,1-1,5% dispersant în greutate totală, de exemplu, 0,1%, 0,5%, 1% sau 1,5%. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică include cel puțin un agent antiaglomerant, de exemplu, dioxid de siliciu coloidal sau celuloză microcristalină. Compoziția farmaceutică poate include 65-75% agent antiaglomerant în greutate totală, de exemplu, 65%, 67%, 70%, 73% sau 75%. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică include atât dioxid de siliciu coloidal, cât și celuloză microcristalină. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică include 60-65% celuloză microcristalină în greutate totală și 5-7% dioxid de siliciu coloidal în greutate totală. În unele variante de realizare, forma cristalină a sepiapterinei este formulată ca particule cu dimensiuni mai mici de 140 μm, de exemplu, 120 μm, 110 μm, 100 μm, 90 μm, 80 μm, 70 μm, 60 μm, 50 μm, 40 μm, 30 μm, 20 μm, 10 μm sau 5 μm. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică include mai puțin de 1% dintr-o impuritate, cum ar fi lactoilpterina, de exemplu, compoziția include mai puțin de 0,9%, mai puțin de 0,8%, mai puțin de 0,7%, mai puțin de 0,6%, mai puțin de 0,5%, mai puțin de 0,4%, mai puțin de 0,3% sau mai puțin de 0,2%.

În unele variante de realizare, sepiapterina este o sare a sepiapterinei, de exemplu, cu acid sulfuric, acid p-toluen sulfonic, acid metan sulfonic, acid benzen sulfonic, acid malonic, acid tartric (de exemplu, acid L-tartric), acid fosforic, acid gentiz, acid fumaric, acid glicolic, acid acetic sau acid nicotinic.

În unele variante de realizare, sepiapterina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia este sub formă cristalină. Baza liberă de sepiapterină cristalină sau o formă cristalină a sării de sepiapterină poate apărea ca anhidrat (de exemplu, fără a avea apă sau solvent sau hidratare sau solvatare legată) sau ca hidrat, un hidrat parțial (de exemplu, hemihidrat, sesquihidrat și similar), ca un dihidrat, un trihidrat sau altele asemenea, în care forma cristalină leagă o apă de hidratare sau o moleculă de solvent asociată cu forma cristalină a sepiapterinei sau sarea acesteia. Într-o variantă de realizare, sepiapterina cristalină apare ca monohidrat sau ca hemihidrat.

În unele variante de realizare, sepiapterina sau o sare a acesteia este prezentă într-o formă cristalină. În unele variante de realizare, forma cristalină a sepiapterinei este caracterizată printr-un model de difracție cu raze X pe pulbere, obținut prin iradiere cu raze X Cu Kα având vârfuri exprimate ca 2θ cel puțin la aproximativ 9,7, aproximativ 10,2 și aproximativ 11,3. În alte variante de realizare, forma cristalină a sepiapterinei este caracterizată printr-un model de difracție cu raze X pe pulbere obținută prin iradiere cu raze X Cu Kα având vârfuri exprimate ca 2θ cel puțin la aproximativ 9,7, aproximativ 10,2, aproximativ 11,3, aproximativ 14,0, aproximativ 14,6, aproximativ 19,9, aproximativ 22,2, aproximativ 25,3 și aproximativ 32,4.

De asemenea, aici este descrisă o compoziție farmaceutică care include un excipient acceptabil farmaceutic și o cantitate eficientă de sepiapterină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

Excipientul acceptabil farmaceutic poate fi oricare dintre cei utilizați în mod convențional și este limitat doar de considerente chimico-fizice, cum ar fi solubilitatea și calea de administrare. Se va aprecia de către un specialist în domeniu că, în plus față de următoarele compoziții farmaceutice descrise, sepiapterina poate fi formulată ca complecși de incluziune, cum ar fi complecși de incluziune de ciclodextrină sau lipozomi.

Excipienții acceptabili farmaceutic descriși aici, de exemplu, purtători, adjuvanți, excipienți sau diluanți, sunt bine cunoscuți celor care sunt calificați în domeniu și sunt ușor disponibili publicului. Este de preferat ca excipientul acceptabil farmaceutic să fie unul care este inert chimic la sepiapterină și unul care nu are efecte secundare dăunătoare sau toxicitate în condițiile de utilizare.

Antioxidanți

Sepiapterina este predispusă la oxidare rapidă atunci când este expusă la aer. În consecință, compozițiile farmaceutice descrise aici pot include antioxidanți. Antioxidantul poate minimiza degradarea oxidativă a sepiapterinei. Exemplele de antioxidanți includ, dar nu se limitează la, acid ascorbic, tocoferol, retinol, palmitat de ascorbil, N-acetil cisteină, glutation, acid etilendiaminotetraacetic, bisulfid de sodiu, metabisulfid de sodiu, tiouree, hidroxitoluen butilat, hidroxianisol butilat și vitamina E. Compozițiile farmaceutice descrise aici includ acid ascorbic, tocoferol, retinol, palmitat de ascorbil, N-acetil cisteină, glutation, hidroxitoluen butilat și/sau hidroxianisol butilat ca antioxidant.

În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică include mai puțin de 10% în greutate antioxidant, de exemplu, mai puțin de 9%, mai puțin de 8%, mai puțin de 7%, mai puțin de 6%, mai puțin

de 5%, mai puțin de 4%, mai puțin de 3%, mai puțin de 2%, mai puțin de 1% sau substanțial fără antioxidant. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică include 2-9% antioxidant în greutate totală, de exemplu, 2-4%, 3-5%, 4-6%, 5-7%, 6-8% sau 7-9%. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde 5-100% din doza zilnică maximă USP de antioxidant, de exemplu, în unele variante de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% sau 100% din doza zilnică maximă USP de antioxidant. În unele variante de realizare, raportul dintre sepiapterină și antioxidant este de cel puțin 1:1, de exemplu, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, sau 10:1.

Dispersanții

În unele variante de realizare, compozițiile farmaceutice descrise aici includ cel puțin un dispersant. Dispersantul poate face ca particulele din formulare să se separe, de exemplu, să-și elibereze substanțele medicamentoase la contactul cu umiditatea. Exemplele de dispersanți includ, dar nu se limitează la, polivinilpirolidonă reticulată, carboximetilceluloză (de exemplu, sare de croscarmeloză, de exemplu, croscarmeloză de sodiu), amidon (de exemplu, amidon glicolat de sodiu) sau acid alginic. În unele variante de realizare, dispersantul din compoziția farmaceutică este o carboximetilceluloză, cum ar fi o sare acceptabilă farmaceutic a croscarmelozei. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică poate include 0,1-1,5% dispersant în greutate totală, de exemplu, 0,1%, 0,5%, 1% sau 1,5%. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică include mai puțin de 1,5% dispersant, de exemplu, mai puțin de 1%, mai puțin de 0,5% sau mai puțin de 0,1%.

Agenți antiaglomeranți

În unele variante de realizare, compozițiile farmaceutice descrise aici includ cel puțin un agent antiaglomerant. În unele variante de realizare, compozițiile farmaceutice includ cel puțin doi agenți antiaglomerare. Exemple de agenți de antiaglomerare includ dioxid de siliciu coloidal, celuloză microcristalină, fosfat tricalcic, celuloză microcristalină, stearat de magneziu, bicarbonat de sodiu, ferocianură de sodiu, ferocianură de potasiu, ferocianură de calciu, fosfat de calciu, silicat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal, silicat de siliciu coloidal, silicat de magneziu, pulbere de talc, aluminosilicat de sodiu, silicat de potasiu aluminiu, aluminosilicat de calciu, bentonită, silicat de aluminiu, acid stearic și polidimetilsiloxan. În unele variante de realizare, cel puțin un agent antiaglomerant este dioxid de siliciu coloidal sau celuloză microcristalină. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică poate include 65-75% agent antiaglomerant în greutate totală, de exemplu, 65%, 67%, 70%, 73% sau 75%. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică include atât dioxid de siliciu coloidal, cât și celuloză microcristalină. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică include 60-65% celuloză microcristalină în greutate totală și 5-7% dioxid de siliciu coloidal în greutate totală.

Purtător de dozare

În unele variante de realizare, compozițiile farmaceutice descrise aici sunt combinate cu un purtător de dozare înainte de administrare, de exemplu, un purtător de dozare cu o viscozitate de aproximativ 50-1750 centipoise (cP). Un tip de agent de suspendare care poate fi utilizat este o combinație de glicerină și zaharoză în apă (de exemplu, amestec oral MEDISCAO cu 2,5% glicerină și 27% zaharoză în apă). O cantitate adecvată de compoziție poate fi adăugată la amestecul purtător de dozare și agitată pentru a suspenda compoziția chiar înainte de administrare.

Alți agenți de suspendare pot fi, de asemenea, utilizați ca purtători de dozare. Exemple de agenți de suspendare includ agar, acid alginic, carboximetil celuloză de sodiu, caragenan, dextrină, gelatină, gumă de guar, hidroxietil celuloză, hidroxipropil celuloză, hipromeloză, metil celuloză, polietilen glicol, povidonă, tragacant, gumă xantan sau alți agenți de suspendare cunoscuți în domeniul agenților de suspendare.

Dozare

Sepiapterina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi utilizată în orice doză adecvată. Dozele și regimurile de dozare adecvate pot fi determinate prin tehnici convenționale de determinare a intervalului. În general, tratamentul este inițiat cu doze mai mici, care sunt mai mici decât doza optimă. După aceea, doza este crescută cu mici trepte până când este atins efectul optim în circumstanțe. Pentru comoditate, doza zilnică totală poate fi împărțită și administrată în porții în timpul zilei, dacă se dorește. În doze adecvate și cu administrarea adecvată a anumitor compuși, prezenta dezvăluire oferă o gamă largă de răspunsuri. De obicei, dozele variază de la aproximativ 2,5 până la aproximativ 500 mg/kg greutate corporală a pacientului care este tratat/zi. De exemplu, în variantele de realizare, sepiapterina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi administrată de la aproximativ 20 mg/kg până la aproximativ 150 mg/kg, de la aproximativ 40 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg, de la aproximativ 100 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg, de la aproximativ 60 mg/kg la aproximativ 120 mg/kg, de la aproximativ 80

mg/kg la aproximativ 100 mg/kg, de la aproximativ 40 mg/kg la aproximativ 60 mg/kg, de la aproximativ 2,5 mg/kg până la aproximativ 20 mg/kg, de la aproximativ 2,5 mg/kg până la aproximativ 10 mg/kg, sau de la aproximativ 2,5 mg/kg până la aproximativ 5 mg/kg, din greutatea corporală a subiectului pe zi, de o dată de mai multe ori pe zi, pentru obține efectul terapeutic dorit.

În unele variante de realizare, doza este o cantitate suficientă pentru a produce niveluri de BH4 în SNC (de exemplu, creier), de exemplu, așa cum este măsurată în LCR și/sau suficientă pentru a produce rezultate terapeutice, de exemplu, niveluri crescute de serotonină sau dopamină în SNC. În unele variante de realizare, o creștere a BH4 în SNC este măsurată prin determinarea nivelului de metaboliți ai unei monoamine, de exemplu, serotonină și/sau dopamină (de exemplu, acid homovanilic sau acid 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA)) în LCR, în care o creștere a metaboliților în LCR indică o creștere a nivelurilor de BH4 în SNC (de exemplu, creier). În unele variante de realizare, doza este o cantitate suficientă pentru a crește nivelurile de BH4 de cel puțin două ori mai mari decât nivelurile de BH4 înainte de administrare măsurată în plasma sau într-un organ al subiectului, de exemplu, ficatul subiectului.

În unele variante de realizare, sepiapterina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi formulată în forme de dozare orală solidă unitară, cum ar fi particule. În aceste variante de realizare, fiecare formă de dozare orală solidă unitară poate cuprinde orice cantitate adecvată de sepiapterină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia. De exemplu, fiecare formă de dozare orală solidă poate cuprinde aproximativ 2,5 mg, aproximativ 5 mg, aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 80 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 150 mg, aproximativ 175 mg, aproximativ 200 mg, aproximativ 225 mg, aproximativ 250 mg, aproximativ 275 mg, aproximativ 300 mg, aproximativ 325 mg, aproximativ 350 mg, aproximativ 375 mg, aproximativ 400 mg, aproximativ 425 mg, aproximativ 450 mg, aproximativ 475 mg sau aproximativ 500 mg.

Sepiapterina, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, poate fi utilizată la prepararea formulărilor lichide, cum ar fi sub formă de soluție, suspensie sau emulsie. Formulările adecvate pentru administrare orală pot consta din (a) capsule, plicuri, tablete, pastile și comprimate, fiecare conținând o cantitate predeterminată de ingredient activ, sub formă de solide sau granule; (b) pulberi; (c) soluții lichide, cum ar fi o cantitate eficientă de compus dizolvată în diluanți, cum ar fi apă, soluție salină sau suc de portocale; (d) suspensii într-un lichid adecvat; și (e) emulsii adecvate. Sunt preferate formele de dozare orală solide, cum ar fi formele de capsule, formele de tablete și formele de pulbere. Formele de capsule pot fi de tip gelatină obișnuită cu coajă tare sau moale, care conține, de exemplu, agenți tensioactivi, lubrifianți și umpluturi inerte, cum ar fi lactoză, zaharoză, fosfat de calciu și amidon de porumb. Formele de tablete pot include una sau mai multe dintre lactoză, zaharoză, manitol, amidon de porumb, amidon de cartofi, acid alginic, celuloză microcristalină, salcâm, gelatină, gumă guar, dioxid de siliciu coloidal, croscarmeloză de sodiu, talc, stearat de magneziu, stearat de calciu, stearat de zinc, acid stearic și alți excipienți, coloranți, diluanți, agenți de tamponare, agenți de dezintegrare, agenți de umectare, conservanți, agenți de aromatizare și excipienți compatibili farmacologic. Formele de pastile pot cuprinde ingredientul activ într-o aromă, de obicei zaharoză și accacia sau tragacant, precum și pastile care cuprind ingredientul activ într-o bază inertă, cum ar fi gelatină și glicerină, sau zaharoză și accacia, emulsii, geluri și altele asemenea care conțin, în plus față de ingredientul activ, asemenea excipienți care sunt cunoscuți în domeniu.

Formulările adecvate pentru administrare orală și/sau parenterală (care nu fac parte din invenția revendicată) includ soluții de injectare sterile izotonice, apoase și neapoase, care pot conține antioxidanți, soluții tampon, bacteriostatice și substanțe dizolvate care fac formularea izotonă cu sângele receptorului dorit și suspensii sterile apoase și neapoase care pot include agenți de suspendare, solubilizanți, agenți de îngroșare, stabilizatori și conservanți. Compusul poate fi administrat într-un diluant acceptabil din punct de vedere fiziologic într-un excipient farmaceutic, cum ar fi un lichid steril sau un amestec de lichide, inclusiv apă, soluție salină, dextroză apoasă și soluții de zahăr înrudite, un alcool, cum ar fi etanol, alcool benzilic sau alcool hexadecilic, glicoli, cum ar fi propilen glicol sau polietilen glicol și alți polietilen alcooli, cetali de glicerol, cum ar fi 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol, eteri, cum ar fi polietilen glicol 400, un ulei, un acid gras, un ester sau gliceridă de acid gras sau o gliceridă de acid gras acilată cu sau fără adăugarea unui surfactant acceptabil farmaceutic, cum ar fi un săpun sau un detergent, agent de suspendare, cum ar fi pectină, carbomeri, metilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză sau carboximetilceluloză sau agenți de emulsionare și alți adjuvanți farmaceutici.

De asemenea, aici sunt descrise compoziții farmaceutice într-o formulă tolerabilă oral, care conține o cantitate eficientă terapeutic de sepiapterină și mai puțin de 10% antioxidant. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică este o formulare granulară care este dispersată într-un excipient acceptabil farmaceutic, de exemplu, compoziția poate fi amestecată în apă și ingerată de către un pacient (de exemplu, în decurs de 5 până la 10 minute). Formulările adecvate pentru utilizare așa cum sunt descrise aici se găsesc în Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA ediția

a 22-a, 2010. În măsura unor excepții în care orice excipient convențional este incompatibil cu ingredientul activ, se are în vedere utilizarea acestuia în compozițiile farmaceutice. Mai mult, pentru administrarea la animale (de exemplu, la om), se va înțelege că preparatele trebuie să îndeplinească standardele de sterilitate, pirogenitate, siguranță generală și puritate, așa cum este cerut de Oficiul pentru Standarde Biologice FDA.

Formă de dozare solidă pentru administrare orală

Formulările pentru utilizare orală includ particule care conțin ingredientul(e) activ(e) într-un amestec cu excipienți acceptabili farmaceutic netoxici, iar astfel de formulări sunt cunoscute specialiștilor în domeniu (de exemplu, Brevetele US Nr.: 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). Excipienții pot fi, de exemplu, diluanți inerti sau materiale de umplutură (de exemplu, zaharoză, sorbitol, zahăr, manitol, celuloză microcristalină, amidonuri incluzând amidon de cartof, carbonat de calciu, clorură de sodiu, lactoză, fosfat de calciu, sulfat de calciu sau fosfat de sodiu); agenți de granulare și dezintegrare (de exemplu, derivați de celuloză incluzând celuloza microcristalină, amidonuri incluzând amidon de cartof, croscarmeloză de sodiu, algiinați sau acid alginic); agenți de legare (de exemplu, zaharoză, glucoză, sorbitol, salcâm, acid alginic, alginat de sodiu, gelatină, amidon, amidon pregelatinizat, celuloză microcristalină, silicat de magneziu aluminiu, carboximetilceluloză de sodiu, metilceluloză, hidroxipropil metilceluloză, polietilceluloză, etilvinilceluloză, sau etilceluloză); și agenți de lubrifiere, agenți de alunecare, anti-adezivi (de exemplu, stearat de magneziu, stearat de zinc, acid stearic, silice, uleiuri vegetale hidrogenate sau talc) și agenți antiaglomeranți (de exemplu, dioxid de siliciu coloidal, celuloză microcristalină, fosfat tricalcic, celuloza microcristalină, stearat de magneziu, bicarbonat de sodiu, ferocianura de sodiu, ferocianura de potasiu, ferocianura de calciu, fosfat de calciu, silicat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal, silicat de calciu, trisilicat de magneziu, pulbere de talc, aluminosilicat de sodiu, silicat de aluminiu de potasiu, silicat de aluminiu de potasiu, aluminosilicat de calciu, acid stearic, polidimetilsiloxan). Alți excipienți acceptabili farmaceutic pot fi coloranți, agenți de aromatizare, plastifianți, umectanți și agenți de tamponare. În unele variante de realizare, excipienții (de exemplu, agenți de aromatizare) sunt ambalați cu compoziția. În unele variante de realizare, excipienții (de exemplu, arome) sunt ambalați separat de compoziție (de exemplu, sunt combinați cu compoziția înainte de administrare).

Compozițiile solide descrise aici pot include o acoperire adaptată pentru a proteja compoziția de modificări chimice nedorite, (de exemplu, degradarea chimică înainte de eliberarea substanțelor active). Acoperirea poate fi aplicată pe forma de dozare solidă într-un mod similar cu cel descris în *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, de mai sus.

Pulberile și granulele pot fi preparate utilizând ingredientele menționate mai sus într-o manieră convențională folosind, de exemplu, un mixer, un aparat cu pat fluidizat, un aparat de înghețare prin topire, un granulator cu rotor, un extrudator/sferonizor sau un echipament de uscare prin pulverizare.

Metode de tratament

Din nou, referințele la metodele de tratament din această descriere trebuie interpretate ca referiri la compuși, compozițiile farmaceutice și medicamentele prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare a corpului uman (sau animal) prin terapie.

Sepiapterina poate servi ca un medicament util pentru bolile asociate cu niveluri intracelulare scăzute de BH4 sau cu disfuncția diferitelor căi metabolice dependente de BH4, inclusiv deficiența primară de BH4, deficiența de GTPCH, deficiența de 6-piruvil-tetrahidropterin sintază (PTPS), deficiența de DHPR sepiapterin, deficiența de reductază, distonie sensibilă la dopamină, sindrom Segawa, deficit de tirozin-hidroxilază, fenilketonurie, deficit de DNAJC12, boala Parkinson, depresie datorată bolii Parkinson, impulsivitate la pacienții cu Parkinson, depresie majoră, spectru autist, ADHD, sindrom de schizofrenie, repaus cerebral, sindrom de schizofrenie, schizofrenie cerebrală, tulburare obsesiv compulsivă, anxietate, agresivitate în boala Alzheimer, tulburări cerebrovasculare, spasm după hemoragie subarahnoidă, miocardită, vasospasm coronarian, hipertrofie cardiacă, arterioscleroză, hipertensiune, tromboză, infecții, șoc endotoxic, ciroză hepatică, stenoză pilorică hipertrofică, degradarea mucozală gastrică, hipertensiune pulmonară, disfuncție renală, impotență și hipoglicemie. Astfel, diferitele forme de sepiapterină, sau o sare a acesteia, descrise aici pot fi administrate unui pacient într-o cantitate eficientă pentru a obține un tratament sau ameliorarea bolii, tulburării sau stării. Conform invenției, tulburarea legată de BH4 este o tulburare a SNC.

Sepiapterina sau sarea acesteia se administrează fără alimente. În unele variante de realizare ale oricăreia dintre metodele de mai sus, sepiapterina sau sarea acesteia este administrată fără un aliment bogat în proteine. În unele variante de realizare ale oricăreia dintre metodele de mai sus, sepiapterina sau sarea acesteia este administrată fără un aliment bogat în grăsimi (de exemplu, cel puțin 25, 30, 40 sau 50% din calorii sunt din grăsimi). În unele variante de realizare ale oricăreia dintre metodele de mai sus, sepiapterina

sau sarea acesteia este administrată fără un aliment bogat în proteine și grăsimi. În unele variante de realizare, sepiapterina sau sarea acesteia este administrată fără un aliment bogat în calorii (de exemplu, alimentul include cel puțin 100 de calorii, de exemplu, cel puțin 200 de calorii, cel puțin 300 de calorii, cel puțin 400 de calorii, cel puțin 500 de calorii, de exemplu, 500-1500 sau 800-1000 calorii). În unele variante de realizare ale oricăreia dintre metodele de mai sus, sepiapterina sau sarea acesteia este administrată fără a fi o masă, de exemplu, micul dejun, prânzul sau cina.

Cantitatea de dozare reală a unei compoziții descrise aici administrată unui pacient poate fi determinată de factori fizici și fiziologici, cum ar fi greutatea corporală, severitatea stării, tipul de boală tratată, intervenții terapeutice anterioare sau concomitente, idiopatia pacientului și calea de administrare. În funcție de doză și calea de administrare, numărul de administrări a unei doze preferate și/sau a unei cantități eficiente poate varia în funcție de răspunsul subiectului. Practicianul responsabil de administrare va determina, în orice caz, concentrația de ingredient(ți) activ(i) într-o compoziție și doza(ele) corespunzătoare pentru subiectul individual.

În unele variante de realizare, pacienții primesc 2,5 mg/kg/zi, 5 mg/kg/zi, 10 mg/kg/zi 20 mg/kg/zi, 40 mg/kg/zi, 60 mg/kg/zi sau 80 mg /kg/zi. Pacienții pot primi compoziția farmaceutică care include sepiapterina o dată pe zi sau de două ori pe zi în timpul perioadei de tratament. În unele variante de realizare, pacienții își continuă alte medicamente curente pentru tulburarea legată de BH4 (de exemplu, L-dopa/carbidopa, 5HTP, melatonină, inhibitori MAO și agoniști ai receptorilor de dopamină conform prescripției), cu excepția suplimentelor cu BH4 (dacă iau BH4). Pacienților li se poate interzice să ia medicamente despre care se știe că inhibă sinteza foliaților (de exemplu, metotrexat, pemetrexed sau trimetrexat).

În unele variante de realizare, pacienții care iau BH4 întrerup administrarea de BH4 (adică, eliminarea BH4). Probele de sânge pentru concentrațiile de Phe pot fi obținute în timpul perioadei de eliminare a BH4 la 7, 5, 3 și 1 zi înainte de tratamentul cu compoziția farmaceutică descrisă aici sau până când nivelurile de Phe din sânge sunt > 360 μmol/L în orice moment în timpul spălării BH4. În unele variante de realizare, probele de sânge pre-doză sunt testate pentru sepiapterină, Phe, BH4 și tirozină (Tyr).

EXEMPLE

Exemplul 1. Evaluarea efectului alimentelor asupra administrării sepiapterinei

Metodă: Subiecții au primit 2 doze orale de sepiapterină (10 mg/kg) separat la 1 săptămână în stare de post și hrăniți. Subiecții au fost hrăniți cu o masă standard bogată în grăsimi (aproximativ 50% din conținutul caloric total al mesei) și cu o masă bogată în calorii (aproximativ 800 până la 1000 de calorii), începând cu 30 de minute înainte de a primi a doua doză orală de sepiapterină în ziua 8.

Eșantionarea pentru analiza PK a avut loc înainte de dozare în zilele 1 și 8 (cu 30 de minute înainte de administrare) și 0,5 ore, 1 oră, 2 ore, 4 ore, 8 ore, 12 ore și 24 ore după dozele din zilele 1 și 8 concentrații sanguine de sepiapterina și BH4 au fost analizate de MNG Labs.

Lichidul cefalorahidian (LCR) al subiecților selectați este colectat prin puncție lombară în Ziua 1 (înainte de administrare) și în Ziua 7 (adică, după administrarea zilnică timp de 7 zile) la aproximativ 30 de minute de la momentul concentrației plasmatice maxime observate de BH4 (Tmax) ca determinată din analiza de sânge.

Lichidul cefalorahidian (LCR) este analizat de MNG Labs. Sunt furnizate statistici descriptive pentru a caracteriza orice modificări ale metabolismului neurotransmițătorilor între rezultatele eșantionului din Ziua 1 și Ziua 7.

Rezultate: După cum se arată în tabelele 1 și 2 de mai jos și FIG. 1, în mod surprinzător, Cmax a BH4 în plasmă a fost mult mai scăzută la subiecți când au fost postați înainte de administrare, comparativ cu subiecții care au fost hrăniți înainte de administrare.

Tabelul 1. Rezumatul concentrației de BH4 în plasma subiecților aflați în post alimentar

	Timp (ore)							
	0	0.5	1	2	4	8	12	24
Medie (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
Mediană (nM)	7,75	22,85	147,30	370,40	635,05	232,55	75,30	15,35
Minimum (nM)	5,00	13,80	98,50	271,40	379,00	90,20	38,90	8,50
Maxim (nM)	9,00	66,50	223,10	617,90	1127,90	457,30	162,00	37,40

Tabelul 2. Rezumatul concentrației de BH4 în plasma subiecților hrăniți

	Timp (ore)							
	0	0,5	1	2	4	8	12	24
Medie (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
Mediană (nM)	8,50	30,95	160,00	554,00	1010,60	485,00	142,30	16,15
Minimum (nM)	6,00	8,90	42,30	298,90	750,80	252,70	90,40	12,10
Maxim (nM)	11,00	76,40	369,00	1199,90	1566,70	926,30	261,10	40,10

Mai mult, așa cum se arată în Tabelele 3 și 4 de mai jos și FIG. 2, în mod surprinzător, C_{max} a sepiapterinei în plasmă a fost mult mai mare la subiecții când au fost postați înainte de administrare, comparativ cu subiecții care au fost hrăniți înainte de administrare.

Tabelul 3. Rezumatul concentrației de sepiapterina în plasma subiecților aflați în post

	Timp (ore)							
	0	0,5	1	2	4	8	12	24
Medie (nM)	0	2,85	5,43	4,63	1,88	0	0	0
SD (nM)	0	2,67	2,22	1,36	1,48	0	0	0
Mediană (nM)	0	2,32	4,82	4,71	2,37	0	0	0
Minimum (nM)	0	0	3,15	2,52	0	0	0	0
Maxim (nM)	0	7,23	10,19	6,65	3,93	0	0	0

Tabelul 4. Rezumatul concentrației de sepiapterina în plasma subiecților hrăniți

	Timp (ore)							
	0	0,5	1	2	4	8	12	24
Medie (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
Mediană (nM)	0	0	2,42	2,91	2,50	0	0	0
Minimum (nM)	0	0	0	0	0	0	0	0
Maxim (nM)	0	3,22	4,57	5,92	5,56	2,19	0	0

În plus, după cum se arată în Tabelul 5, AUC₀₋₂₄ și AUC_{0-inf} a fost mult mai mare la subiecții la care s-au administrat sepiapterina cu hrănire decât la subiecții cărora li s-a administrat BH4. Șase subiecți au primit sepiapterină în fiecare grup și trei subiecți au primit BH4 în fiecare grup în care a fost administrat acest tratament.

Tabelul 5. Rezumatul parametrilor farmacocinetici pentru BH4 după administrarea unei doze unice de sepiapterina sau BH4 la subiecții fără hrană.

		Doza de sepiapterină sau BH4 (mg/kg)				
Parametru	Tratament	2,5	7,5	20	40	80
C _{max} (ng/ml)	sepiapterină	57	101	138	173	321
	BH4	16	46	84	NT	NT
T _{max} (h)	sepiapterină	3,7	3,7	3,7	4,0	3,7
	BH4	4,0	4,1	2,3	NT	NT

		Doza de sepiapterină sau BH4 (mg/kg)				
Parametru	Tratament	2,5	7,5	20	40	80
AUC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	sepiapterină	397	762	943	1204	1980
	BH4	162	355	612	NT	NT
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	sepiapterină	430	784	1064	1170	2080
	BH4	248	363	644	NT	NT

Valorile prezentate sunt medii ale concentrațiilor plasmatice ale BH4 după administrarea la dozele prezentate.

5

ALTE VARIANTE DE REALIZARE

Trebuie să se înțeleagă că, în timp ce prezenta dezvoltare a fost descrisă împreună cu descrierea detaliată a acesteia, descrierea de mai sus este destinată să ilustreze și să nu limiteze domeniul de aplicare al prezentei dezvoltări, care este definit de scopul revendicărilor anexate.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- SMITH NEIL ET AL: "Phase I clinical evaluation of CNSA-001 (sepiapterin), a novel pharmacological treatment for phenylketonuria and tetrahydrobiopterin deficiencies, in healthy volunteers", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 126, no. 4, 10 February 2019 (2019-02-10), pages 406 - 412, XP085697597, ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/J.YMGME.2019.02.001
- WO-A1-2019/046849
- WO-A1-2019/102315
- WO-A1-2019/232126
- WO-A2-2008/128049
- US-A1- 2005 197 341
- US-A1- 2013 197 000
- US-A1- 2013 197 000
- US-A1- 2017 307 591

(57) Revendicări:

1. Sepiapterină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări asociate de BH4 la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda cuprinzând administrarea la subiect a unei cantități eficiente de sepiapterină sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia, fără alimente, în care:

tulburarea legată de BH4 este o tulburare a SNC;

sepiapterina este administrată oral într-o formă de dozare orală; și

administrarea la subiect are loc pe parcursul a două ore după consumarea alimentelor și până la 30 de minute înainte de a consuma alimente suplimentare.

2. Sepiapterină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicării 1, în care administrarea crește expunerea plasmatică a sepiapterinei la subiect, comparativ cu administrarea cu alimente.

3. Sepiapterină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicării 1, în care metoda mărește expunerea sepiapterinei la lichidului cefalorahidian (LCR) și/sau la creier la subiect în comparație cu administrarea cu alimente.

4. Sepiapterină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicării 1, în care metoda crește viteza de absorbție și/sau scade conversia periferică în BH4 a unei forme de dozare orală a sepiapterinei sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia, măsurată prin concentrația de sepiapterină atinsă în plasmă în timp la subiect comparativ cu administrarea cu alimente.

5. Sepiapterină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 4, în care cantitatea eficientă este o cantitate suficientă pentru a produce o concentrație de cel puțin 0,5 ng/mL în plasma subiectului în decurs de 1 oră de la administrare.

6. Sepiapterină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicării 5, în care cantitatea eficientă cuprinde o doză care este cu cel puțin 20% mai mică decât doza suficientă pentru a produce o concentrație plasmatică maximă (C_{max}) de cel puțin 0,5 ng/mL la subiect în decurs de 1 oră de la administrarea sepiapterinei, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia, cu alimente.

7. Sepiapterină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 6, în care cantitatea eficientă este de 2,5 mg/kg până la 100 mg/kg per doză.

8. Sepiapterină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 7, în care administrarea la subiect are loc cu mai mult de 30 de minute înainte sau cu mai mult de patru ore după consumarea alimentelor.

9. Sepiapterină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 8, în care cantitatea eficientă are ca rezultat o creștere a concentrației maxime în plasmă, LCR și/sau creier (C_{max}) a sepiapterinei sau a unei săruri acceptabile farmaceutice a acestuia, comparativ cu administrarea cu alimente.

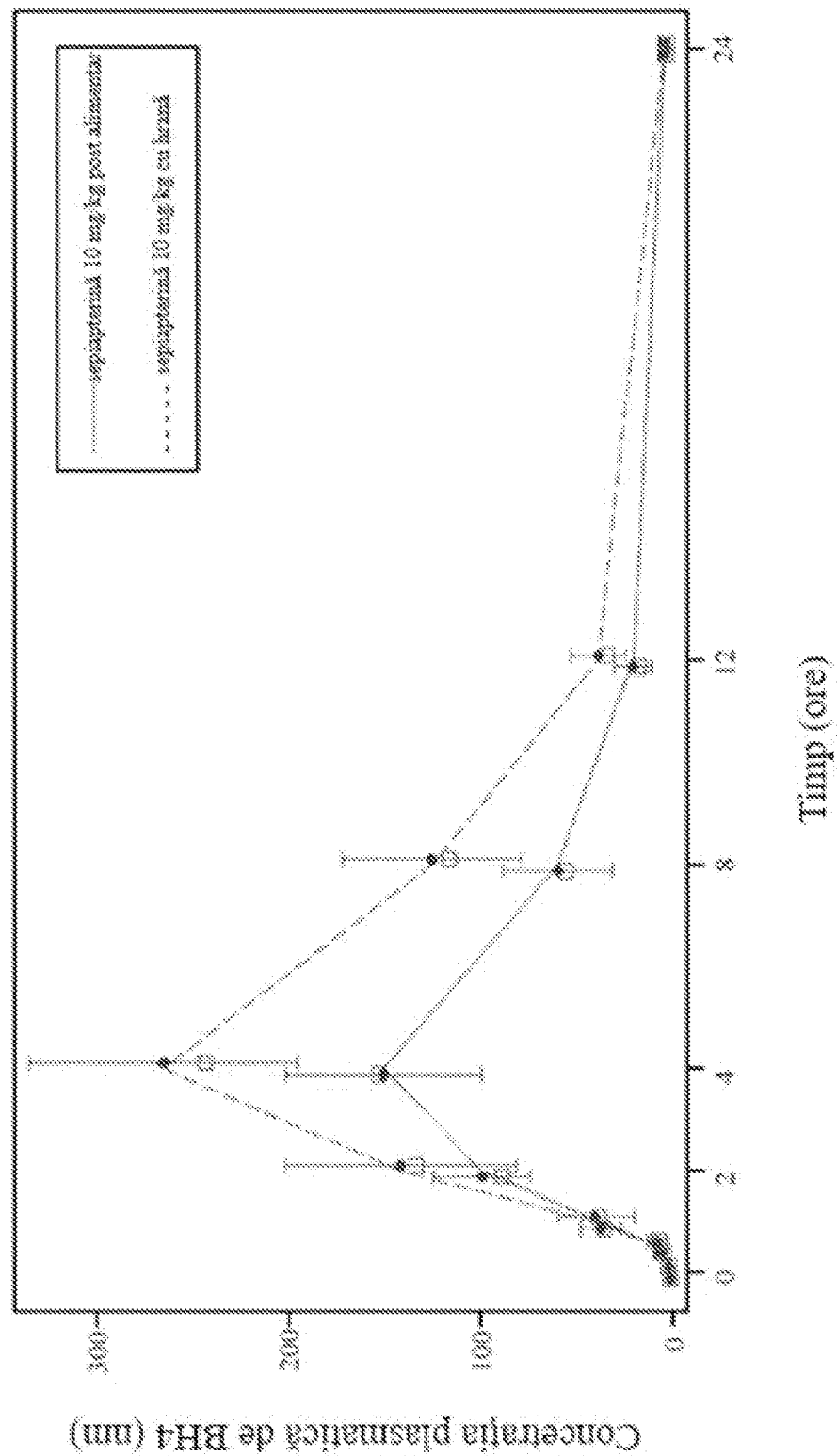


FIG. 1

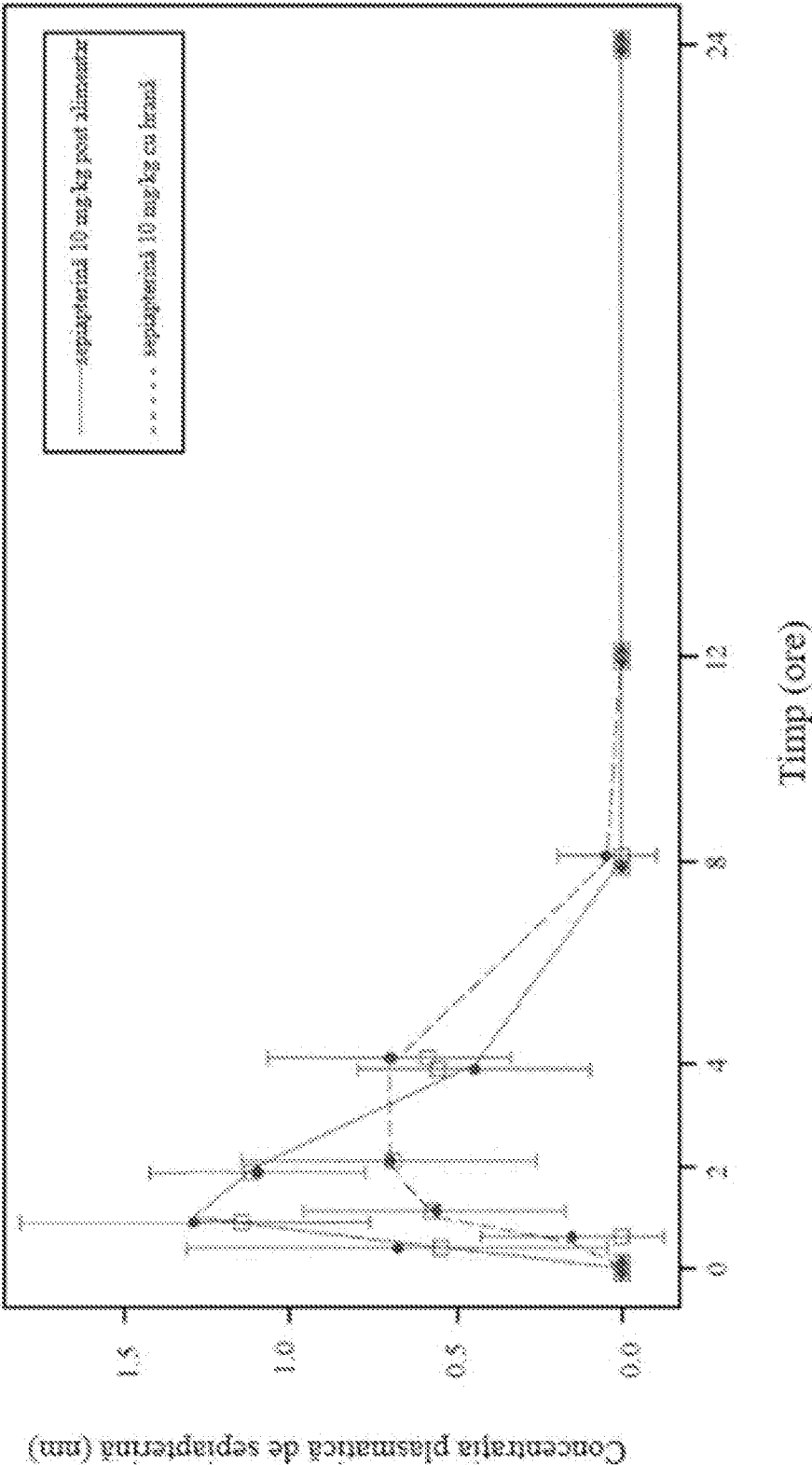


FIG. 2