

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2019/0006018**, solicitud de patente de invención a favor de **CENSA PHARMACEUTICALS INC.**, Título: **POLIMORFOS DE SEPIAPTERINA Y SUS SALES**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 11388 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 25 de julio de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Capítulo Reivindicatorio

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Las reivindicaciones 1-15, 18, 21, 22, 25, 28-32, 43-58 han sido eliminadas del Cap. Reivindicatorio aquí adjunto. La numeración y dependencia de las reivindicaciones también han sido modificadas de conformidad a este cambio.
- El término “por lo menos” ha sido eliminado del Cap. Reivindicatorio aquí adjunto.
- Las reivindicaciones 16, 17, 19, 20 corresponden a las nuevas reivindicaciones 1-4 y ahora se encuentran dirigidas a la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina que tiene picos en ángulos de difracción concretos, entre otras características. Estas modificaciones cuentan con sustento en la Descripción de la solicitud.
- Las reivindicaciones 23, 24, 26, 27 corresponden a las nuevas reivindicaciones 5-8 y se encuentran dirigidas a caracterizar la forma F cristalina de base libre de sepiapterina por medio de características específicas.

- Las reivindicaciones 33, 34, 35, 36 corresponden a las nuevas reivindicaciones 9-12 y se encuentran dirigidas a composiciones farmacéuticas que comprenden una Forma D o F cristalinas de base libre de sepiapterina y características esenciales claras y concretas.
- Las reivindicaciones 37, 38, 39, 40, 41, 42 corresponden a las nuevas reivindicaciones 13-18 y se encuentran dirigidas a un método para preparar una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina.
- Se han adicionado 2 nuevas reivindicaciones, las reivindicaciones 19 y 20, las cuales corresponden a un método para preparar una formulación líquida que comprende dispersar la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la Forma F cristalina de cualquier de las reivindicaciones 5 a 8 en un líquido y al método de la reivindicación 19, en donde la formulación líquida es una suspensión. Esta modificación presenta sustento en la descripción de la solicitud PCT, página 36, líneas 25-26.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas **no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente**. Adicionalmente, las reivindicaciones aquí presentadas cuentan con pleno sustento en el Cap. Descriptivo de la presente solicitud. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Excepción a la patentabilidad

i) El Examinador establece que el objeto de las reivindicaciones 48 a 58 no son patentables toda vez que mencionan un método para tratar a un paciente o sujeto.

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del Cap. Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo tanto, solicito retirar las objeciones al respecto.

3. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

i) El Examinador establece que las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 10, 14 a 17, 21 a 24, 28 a 31, 43 y 44 no cumplen con el requisito de claridad porque para la caracterización de un polimorfo no es suficiente mencionar que el compuesto se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende “por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ de...”, se recuerda al Solicitante, que una forma cristalina de un compuesto debe caracterizarse por: El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, el patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), relacionando por lo menos 20 picos de ángulos de índice de difracción 2θ y la temperatura característica obtenida por la calorimetría diferencial de barrido, picos de espectroscopías Raman e IR, datos de espectroscopía RMN-C13, resultados de análisis térmico: TGA, DTA y DSC, se sugiere hacer la modificación.

En respuesta a la anterior objeción, me permito llamar la atención del Señor Examinador en el hecho el Capítulo Reivindicatorio aquí adjunto ha sido modificado y particularmente las nuevas reivindicaciones se dirigen a mencionar picos en un ángulo de difracción 2θ (°) medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α , así como un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC). Por lo anterior, respetuosamente solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto, ya que las características ahora mencionadas son claras y concisas y cumplen a cabalidad con las disposiciones de la Decisión 486.

ii) El Examinador señala que las reivindicaciones 5, 11, 18, 25 y 32 hacen referencia a una figura. Se sugiere eliminar la referencia a los dibujos o figuras. De igual forma menciona que “Los términos “por lo menos”, “o” y “de menos” de las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 10, 14 a 17, 19, 21 a 24, 26 a 28, 31, 36, 43, 44 y 47 son relativos por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por un término o rango concreto” y que “Se requiere hacer la dependencia de la reivindicación 44 a la 43, ya que posee todas las características técnicas esenciales de la reivindicación en mención.”

Con relación a lo anterior, de forma atenta me permito resaltar que las reivindicaciones 5, 11, 18, 25, y 32, al igual que los términos “por lo menos”, “o” y “de menos” han sido eliminadas del Cap. Reivindicatorio aquí adjunto. De igual forma ocurre con las reivindicaciones 43 y 44 objetadas. Así las cosas, considero que las objeciones al respecto han sido superadas.

iii) El Examinador establece que las reivindicaciones 33 a 36 y 45 a 47 no están enteramente sustentadas en la descripción, nada en el capítulo descriptivo muestra el desarrollo de una composición que comprenda un polimorfo de sepiapterina y su efecto técnico. En los ejemplos del capítulo descriptivo se observan métodos para preparar formas cristalinas de la base libre y sales cristalinas de sepiapterina (páginas 56 a 62), se llama la atención del Solicitante que no todas las formas cristalinas muestran un efecto técnico inesperado, de hecho, la descripción muestra que las formas cristalinas más estables son la base cristalina D y F (pág. 61).

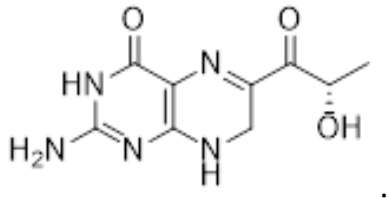
En respuesta a lo anterior, me permito manifestar en primer lugar que las reivindicaciones 45-47 han sido eliminadas del Cap. Reivindicatorio aquí adjunto. Por otro lado, en cuanto a las reivindicaciones 33-36, en efecto, éstas ahora corresponden a las nuevas reivindicaciones 9-12 y se dirigen a una composición que comprende una Forma D cristalina de base libre de sepiapterina o una Forma F cristalina de base libre del mismo componente. Así, la nueva materia ahora reivindicada cuenta con pleno sustento en la página 2, líneas 4-5, página 3, líneas 30-36 y páginas 36-39 de la memoria descriptiva de la solicitud PCT. Por lo anterior, es innegable que la materia reclamada cumple con los requerimientos dispuestos en la Decisión 486. En consideración a lo anterior, solicito retirar las objeciones al respecto.

iv) Así las cosas, y considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto inventivo desarrollado por el inventor, de manera atenta solicito a ese

Despacho aceptar el nuevo pliego de Reivindicaciones y el retiro de las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

4. Descripción

Con relación a la descripción de esta solicitud, me permito manifestar que el tautómero que tiene Fórmula (I) en la página 1 ha sido reemplazado por el siguiente tautómero debido a un error tipográfico en la solicitud PCT. El cambio está en el tautómero N1(H) por el tautómero N(3)H.



5. Nivel Inventivo

i) Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial goza de nivel inventivo y difiere en diferentes aspectos de los documentos del arte anterior citados en el Oficio Técnico No. 11388.

ii) En primer lugar, me permito manifestar que contrario a lo expuesto por el Examinador las reivindicaciones presentadas junto a este memorial de respuesta son inventivas a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, y además se observan diferencias contundentes con respecto al estado del arte citado. Particularmente, las nuevas reivindicaciones 1-12 corresponden a las reivindicaciones anteriores 16, 17, 19, 20, 23, 24, 26, 27 y 33-36, respectivamente, las cuales están dirigidas a la Forma D y la Forma F cristalinas de la base libre de sepiapterina y a composiciones que las contienen.

En este punto, es de vital importancia llamar la atención de ese Despacho en el hecho que el polimorfismo es un fenómeno altamente impredecible que depende de muchas variables. Básicamente, una persona versada en la materia y el campo técnico de la presente invención no tendría forma de predecir si un compuesto puede o no formar polimorfos, y mucho menos qué polimorfos se pueden formar y qué propiedades beneficiosas pueden poseer. Por ejemplo, D2 ciertamente no proporciona ninguna indicación sobre el polimorfismo de la sepiapterina, ya que todos los datos de esa solicitud están relacionados con la tetrahidrobiopterina (BH4) y no con la sepiapterina. En consecuencia, un experto en la técnica no habría tenido una expectativa razonable de éxito para llegar a los polimorfos reivindicados en vista de la combinación de D1 y D2.

Ahora bien, concretamente la reivindicación 1 ahora se refiere a la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina, y la reivindicación 6 se refiere a la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina. Las reivindicaciones restantes y dependientes de las mismas, incorporan estas características por referencia. Así, me permito manifestar que el Solicitante de esta invención ha descubierto formas cristalinas de sepiapterina que son sorprendentemente estables, y si bien se conoce de la técnica que la sepiapterina se degrada en condiciones

ambientales, incluso a temperatura ambiente, en presencia de agua y bajo exposición a la luz solar (ver por ejemplo, Descripción PCT de esta solicitud página 1, líneas 24-26), por lo que la degradación reduce la eficacia de la sepiapterina como medicamento. Por tanto, la estabilidad de la sepiapterina es una propiedad importante a ser considerada al momento de evaluar esta solicitud y en consecuencia, no sería obvio, *a priori*, para un experto en la técnica que las Formas F y D cristalinas tendrían una estabilidad superior a otras formas de sepiapterina.

Adicionalmente, la presente invención demuestra un resultado sorprendente y ventajoso al evidenciar que las Formas cristalinas F y D de base libre de sepiapterina tienen una estabilidad mejorada. En particular, el ejemplo 11 de la solicitud describe estudios de estabilidad realizados en varios polimorfos cristalinos de sepiapterina. Estos resultados se describen en las Tablas 24 y 25 (resumidas), a continuación:

Tablas 24-25. Degradación de las Formas Cristalinas F y A de Sepiapterina

Muestra	Cantidad de muestra inicial restante después de 1 semana a 50 °C y 10 % de humedad relativa (%)	Cantidad de muestra inicial que queda después de 4 semanas a 50 °C y 10 % de humedad relativa (%)
Forma A	95.8	89.1
Forma F	99.4	99.1
Forma D	99.3	98.5

Así, como indican estos datos, las formas cristalinas F y D de base libre de sepiapterina fueron significativamente más resistentes a la degradación que la forma cristalina A de base libre de sepiapterina. Además, el Ejemplo 12 de la presente solicitud, dirigido a evaluar la estabilidad de los polimorfos D y F de base libre de sepiapterina al almacenamiento, proporciona datos adicionales útiles que demuestran aún más esta característica. Por lo tanto, no habría sido obvio para un experto en la técnica que las Formas cristalinas F y D actualmente reivindicadas tendrían una estabilidad superior en relación con otros polimorfos.

Por otro lado, en cuanto a las anteriores reivindicaciones 37-42, nuevas reivindicaciones 13-18, me permito manifestar que estas también son inventivas por las mismas razones expuestas anteriormente, ya que un experto en la técnica no podría predecir que los métodos reivindicados producirían la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina, y ciertamente tampoco sugeriría que la Forma F resultante tendría las propiedades beneficiosas descritas anteriormente.

Así las cosas, es evidente que las formas cristalinas aquí reclamadas, así como su método de preparación y las composiciones que las comprenden **NO SE ENCUENTRAN DIVULGADAS POR LAS ENSEÑAZAS DEL ARTE ANTERIOR CITADO**, en donde además existen diferencias específicas.

De esta forma, me permito manifestar que ese Despacho ha fallado en el análisis de nivel inventivo ya que no ha considerado adecuadamente el estado del arte con respecto al polimorfismo. Es decir, el polimorfismo es un fenómeno altamente complejo y, por lo tanto, obtener la forma sólida deseada de un compuesto específico no es una práctica muy común

y en el caso hipotético en que una persona versada en la materia, estuviera interesada en reproducir, por ejemplo el método de esta solicitud o tan siquiera las mismas formas cristalinas debería saber y tener en cuenta que tal y como lo dispone el conocimiento general de la técnica, existen otros desafíos durante la fabricación de polimorfos, ya que la producción de los mismos corresponde **a un arte que requiere creatividad humana e intelectual.** Así las cosas, *dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de este tipo de invenciones, y dado que éstas proporcionan ventajas competitivas, y se derivan directamente de la investigación y creatividad humanas, el sistema de patentes está en la obligación de garantizar su protección.*

Teniendo en cuenta lo anterior, no es posible prever el mismo método de esta solicitud con sus características, o las formas cristalinas mencionadas a partir de la lectura del arte anterior citado, ya que **las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es fácilmente derivable por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados, como en la presente invención.** Por lo anterior, nada en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente solicitud, ni mucho menos, su excelente estabilidad que hace de estas formas cristalinas, formas disponibles como agentes farmacéuticos.

Así, gracias a las diferencias encontradas entre la presente invención y el arte previo citado por el Despacho, y teniendo en cuenta que **cualquier efecto técnico que no sea obvio a la luz del arte previo es completamente válido en materia de patentes, es oportuno recalcar nuevamente que el método sintético de la presente solicitud, además de los compuestos reclamados, resultan tener efectos inesperados a la luz del arte previo más cercano.** De esta forma, me permito resaltar que las consideraciones anteriormente presentadas no fueron realizadas por el Señor Examinador en su análisis, por lo cual, pese a que identificó diferencias entre la presente solicitud y D1 y D2, no pudo apreciar el efecto técnico real que se logra mediante la materialización de la presente invención.

En consecuencia, para la persona medianamente versada en la materia, es claro que **las propiedades de las formas cristalinas no son en ningún caso predecibles o evidentes.** No todas poseen propiedades mejoradas y no todos los compuestos cristalizan en formas más estables. Más aún, comprender el comportamiento polimórfico de un compuesto le permite al investigador mejorar las propiedades deseables del mismo, tales como propiedades de formulación, entre otras. Por lo que, la posibilidad de controlar estos factores en las primeras etapas del desarrollo sintético de un nuevo medicamento puede **resultar en un producto no sólo más activo, sino también más estable.** No obstante, estos resultados no se pueden asegurar sin que se realice experimentación exhaustiva y extensa, por lo cual el nivel inventivo de la materia aquí divulgada debería ser reconocido.

Por lo tanto, el objeto del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, no solo es nuevo, sino que también implica una actividad inventiva. Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Capítulo Descriptivo Modificado
- Tasa

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

REIVINDICACIONES

1. La Forma D cristalina de base libre de sepiapterina que tiene picos en un ángulo de difracción 2θ (°) de $10.9^{\circ}\pm 0.5$, $17.8^{\circ}\pm 0.5$, $24.9^{\circ}\pm 0.5$, $26.7^{\circ}\pm 0.5$, $26.8^{\circ}\pm 0.5$, y $28.3^{\circ}\pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X.
2. La Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de la reivindicación 1 que tiene picos en un ángulo de difracción 2θ (°) de $8.9^{\circ}\pm 0.5$, $10.3^{\circ}\pm 0.5$, $10.9^{\circ}\pm 0.5$, $17.8^{\circ}\pm 0.5$, $24.9^{\circ}\pm 0.5$, $26.0^{\circ}\pm 0.5$, $26.7^{\circ}\pm 0.5$, $26.8^{\circ}\pm 0.5$, y $28.3^{\circ}\pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X.
3. La Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de las reivindicaciones 1 o 2 que tiene una endoterma de alrededor de 43 °C, 66 °C, o 233 °C en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC).
4. La Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que tiene una endoterma de alrededor de 43 °C, 66 °C, y 233 °C en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC).
5. La Forma F cristalina de base libre de sepiapterina que tiene picos en un ángulo de difracción 2θ (°) de $14.0^{\circ}\pm 0.5$, $14.6^{\circ}\pm 0.5$, $19.9^{\circ}\pm 0.5$, $22.2^{\circ}\pm 0.5$, $25.3^{\circ}\pm 0.5$, y $32.4^{\circ}\pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X.
6. La Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de la reivindicación 5 que tiene picos en un ángulo de difracción 2θ (°) de $9.7^{\circ}\pm 0.5$, $10.2^{\circ}\pm 0.5$, $11.3^{\circ}\pm 0.5$, $14.0^{\circ}\pm 0.5$, $14.6^{\circ}\pm 0.5$, $19.9^{\circ}\pm 0.5$, $22.2^{\circ}\pm 0.5$, $25.3^{\circ}\pm 0.5$, y $32.4^{\circ}\pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X.

7. La Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de las reivindicaciones 5 o 6 que tiene una endoterma de alrededor de 113 °C o 196 °C en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC).
8. La Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 que tiene una endoterma de alrededor de 113 °C y 196 °C en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC).
9. Una composición que comprende una Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8.
10. La composición de la reivindicación 9, en donde una Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, está presente en una cantidad de por lo menos 90 por ciento en peso de la composición.
11. Una composición farmacéutica que comprende la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina o una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina se formula como partículas de menos de 100 µm de tamaño.
13. Un método para preparar una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 que comprende preparar una suspensión de una primera forma cristalina de sepiapterina en agua, acetona/agua, isopropanol/acetato de isopropilo, o tetrahidrofurano/n-hexano, aislar la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de una

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de la suspensión, y secar la Forma D cristalina para preparar la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina.

14. El método de la reivindicación 13, en donde la suspensión de la primera forma cristalina de sepiapterina se agita a 25-75° C durante 6-72 horas.

15. El método de la reivindicación 13 o 14, en donde los sólidos se secan a 20-30 °C durante 6-24 horas.

16. El método de la reivindicación 13 o 14, en donde los sólidos se secan a 40-60 °C durante 5-10 horas.

17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en donde los sólidos se secan a presión atmosférica.

18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en donde los sólidos se secan bajo vacío.

19. Un método para preparar una formulación líquida que comprende dispersar la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la Forma F cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 en un líquido.

20. El método de la reivindicación 19, en donde la formulación líquida es una suspensión.

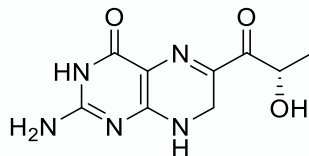
POLIMORFOS DE SEPIAPTERINA Y SUS SALES

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La sepiapterina es un precursor de origen natural de la tetrahidrobiopterina (BH4), un cofactor esencial de origen natural de enzimas intracelulares críticas que incluyen, sin limitación, fenilalanina hidroxilasa (PAH) (Kaufman, 1958), tirosina hidroxilasa (TH) (Nagatsu et al, 1964), triptófano hidroxilasa (TPH) (Ichiyama et al, 1970), óxido nítrico sintasas (NOS) (Kwon et al, 1989), (Mayer et al, 1991) y alquilglicerol monooxigenasa (AGMO) (Tietz et al, 1964). La rápida conversión de sepiapterina en BH4, que favorece la acumulación de BH4, ocurre mediante una reducción de dos pasos en la ruta de recuperación (*the salvage pathway*) para la síntesis de BH4 (Sawabe, 2008). Una forma sintética de BH4 (v.g., diclorhidrato de sapropterina) se usa como terapia para enfermedades asociadas con niveles elevados de fenilalanina en el plasma, tales como la fenilceturia (PKU). La PKU es una anomalía congénita del metabolismo causada predominantemente por mutaciones en el gen PAH. La BH4 se evaluó igualmente como terapia para varios síntomas del sistema nervioso central asociados con la PKU y otras enfermedades, pero mostró un efecto limitado, presumiblemente debido a la incapacidad de la BH4 de cruzar efectivamente la barrera hematoencefálica (Klaiman et al, 2013; Grant et al, 2015).

Un trabajo reciente ha sugerido que, comparada con la BH4, la sepiapterina administrada periféricamente posee una mayor permeabilidad a través de las membranas y, como a resultado, puede acceder más fácilmente a las células del hígado, del riñón y del cerebro. Se informa que la sepiapterina se convierte rápidamente en BH4 intracelularmente por la ruta de recuperación de la tetrahidrobiopterina, elevando así los niveles de BH4 en el hígado, el riñón y el cerebro (Sawabe, 2008). Como resultado, la sepiapterina puede servir como un medicamento terapéutico útil para enfermedades asociadas con bajos niveles intracelulares de BH4 o con la disfunción de varias rutas metabólicas dependientes de BH4.

La sepiapterina indicada aquí es el S-enantiómero y tiene la fórmula (I):



Se sabe que la sepiapterina tiene una estabilidad limitada en soluciones. Por lo demás, ciertas formas de sepiapterina sólida se degradan bajo condiciones oxidativas incluso a temperatura ambiente y en la presencia de la luz. Por consiguiente, existe una necesidad no satisfecha de formas estables en estado sólido de sepiapterina.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

La invención provee una forma sólida de base libre de sepiapterina, en donde la forma sólida comprende una forma amorfa de base libre de sepiapterina, una forma polimorfa única de base libre de sepiapterina, una mezcla de formas polimorfas de base libre de sepiapterina, una sal de sepiapterina o una mezcla de sales de sepiapterina, o una combinación de las anteriores, con la condición de que la forma sólida no sea un polimorfo puro de la base libre de sepiapterina de Forma A o Forma E.

La invención provee asimismo formas polimorfas cristalinas de sales de sepiapterina, o una mezcla de las anteriores. Como un ejemplo, la invención proporciona una forma polimorfa cristalina de sal clorhidrato de sepiapterina.

Sorpresivamente se ha descubierto ahora que, bajo ciertas condiciones, se forman nuevas formas cristalinas de base libre de sepiapterina y sales de ácido, las cuales tienen utilidades y propiedades ventajosas. En consecuencia, la invención provee métodos para preparar las distintas formas polimórficas.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una o más de estas formas polimórficas.

En un aspecto, la invención presenta una forma cristalina de sepiapterina en que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $8.4^\circ \pm 0.5$, $16.9^\circ \pm 0.5$, o $25.4^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $8.4^\circ \pm 0.5$, $16.9^\circ \pm 0.5$, y $25.4^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X. En algunas modalidades, la forma

cristalina de sepiapterina tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $14.9^\circ \pm 0.5$, o $34.1^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $8.4^\circ \pm 0.5$, $14.9^\circ \pm 0.5$, $16.9^\circ \pm 0.5$, $25.4^\circ \pm 0.5$, y $34.1^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X.

En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene el espectro de difracción de rayos X en cristales como se muestra en FIG. 1. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene un inicio endotérmico a alrededor de 195°C en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

En un aspecto, la invención presenta una forma cristalina de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $5.7^\circ \pm 0.5$, $7.8^\circ \pm 0.5$, o $25.4^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $5.7^\circ \pm 0.5$, $7.8^\circ \pm 0.5$, y $25.4^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $9.1^\circ \pm 0.5$, $11.5^\circ \pm 0.5$, $15.3^\circ \pm 0.5$, $16.0^\circ \pm 0.5$, $20.1^\circ \pm 0.5$, o $26.6^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $5.7^\circ \pm 0.5$, $7.8^\circ \pm 0.5$, $9.1^\circ \pm 0.5$, $11.5^\circ \pm 0.5$, $15.3^\circ \pm 0.5$, $16.0^\circ \pm 0.5$, $20.1^\circ \pm 0.5$, $25.4^\circ \pm 0.5$, y $26.6^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X.

En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene el espectro de difracción de rayos X en cristales como se muestra en FIG. 2. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene un inicio endotérmico de alrededor de 58°C , 102°C , 130°C , 156.5°C , o 168°C en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene un inicio

endotérmico de alrededor de 58 °C, 102 °C, 130 °C, 156.5 °C, y 168 °C en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

En un aspecto, la invención presenta una forma cristalina de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $8.9^\circ \pm 0.5$, $10.3^\circ \pm 0.5$, o $26.0^\circ \pm 0.5$ medido por difractometría de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difractometría de rayos X. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $8.9^\circ \pm 0.5$, $10.3^\circ \pm 0.5$, y $26.0^\circ \pm 0.5$ medido por difractometría de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difractometría de rayos X. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $10.9^\circ \pm 0.5$, $17.8^\circ \pm 0.5$, $24.9^\circ \pm 0.5$, $26.7^\circ \pm 0.5$, $26.8^\circ \pm 0.5$, o $28.3^\circ \pm 0.5$ medido por difractometría de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difractometría de rayos X. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $8.9^\circ \pm 0.5$, $10.3^\circ \pm 0.5$, $10.9^\circ \pm 0.5$, $17.8^\circ \pm 0.5$, $24.9^\circ \pm 0.5$, $26.0^\circ \pm 0.5$, $26.7^\circ \pm 0.5$, $26.8^\circ \pm 0.5$, y $28.3^\circ \pm 0.5$ medido por difractometría de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difractometría de rayos X.

En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene el espectro de difracción de rayos X en cristales como se muestra en FIG. 3. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene un inicio endotérmico de alrededor de 43 °C, 66 °C, o 233 °C en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene un inicio endotérmico de alrededor de 43 °C, 66 °C, y 233 °C en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

En un aspecto, la invención presenta una forma cristalina de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $9.7^\circ \pm 0.5$, $10.2^\circ \pm 0.5$, o $11.3^\circ \pm 0.5$ medido por difractometría de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difractometría de rayos X. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $9.7^\circ \pm 0.5$, $10.2^\circ \pm 0.5$, y $11.3^\circ \pm 0.5$ medido por difractometría de rayos X por radiación con rayos Cu K α o calculado de difractometría de rayos X. En algunas modalidades, la forma

cristalina de sepiapterina tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $14.0^\circ \pm 0.5$, $14.6^\circ \pm 0.5$, $19.9^\circ \pm 0.5$, $22.2^\circ \pm 0.5$, $25.3^\circ \pm 0.5$, o $32.4^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $9.7^\circ \pm 0.5$, $10.2^\circ \pm 0.5$, $11.3^\circ \pm 0.5$, $14.0^\circ \pm 0.5$, $14.6^\circ \pm 0.5$, $19.9^\circ \pm 0.5$, $22.2^\circ \pm 0.5$, $25.3^\circ \pm 0.5$, y $32.4^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X.

En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene el espectro de difracción de rayos X en cristales como se muestra en FIG. 4. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene un inicio endotérmico de alrededor de 113°C o 196°C en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina tiene un inicio endotérmico de alrededor de 113°C and 196°C en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

En un aspecto, la invención presenta una composición que incluye una cualquiera de las formas cristalinas anteriores de sepiapterina, o combinaciones de las anteriores. En algunas modalidades de la composición, la forma cristalina de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 está presente en una cantidad de por lo menos 90 por ciento en peso de la composición.

En un aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que incluye una cualquiera de las formas cristalinas anteriores de sepiapterina. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina se formula como partículas entre $50\text{ }\mu\text{m}$ y $250\text{ }\mu\text{m}$ de tamaño (v.g., menos de $100\text{ }\mu\text{m}$ de tamaño).

En un aspecto, la invención presenta un método para preparar una forma cristalina de sepiapterina que incluye preparar una suspensión (*slurry*) de una primera forma cristalina de sepiapterina en agua, acetona/agua, isopropanol/acetato de isopropilo, o tetrahidrofurano/n-hexano, aislar los sólidos de la suspensión, y secar los sólidos. En algunas modalidades, la suspensión de la primera forma cristalina de sepiapterina se agita a $25\text{--}75^\circ\text{C}$ durante 6-72 horas. En algunas modalidades, los sólidos se secan a $20\text{--}30^\circ\text{C}$ durante 6-24 horas. En algunas modalidades, los sólidos

se secan a 40-60 °C durante 5-10 horas. En algunas modalidades, los sólidos se secan a presión atmosférica. En algunas modalidades, los sólidos se secan bajo vacío.

En un aspecto, la invención presenta una sal de sepiapterina. En algunas modalidades, la sal de sepiapterina es la sal metanosulfonato, la sal nicotinato, la sal p-toluenosulfonato, la sal bencenosulfonato, la sal fosfato, la sal malonato, la sal tartrato, la sal gentisato, la sal fumarato, la sal glicolato, la sal acetato, la sal sulfato, o la sal clorhidrato.

En un aspecto, la invención presenta una forma cristalina de una sal de sepiapterina, en donde la forma cristalina de una sal de sepiapterina es:

(a) una forma cristalina de la sal metanosulfonato de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $7.8^\circ \pm 0.5$, $23.5^\circ \pm 0.5$, y/o $29.0^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X;

(b) una forma cristalina de la sal metanosulfonato de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $21.7^\circ \pm 0.5$, $26.0^\circ \pm 0.5$, y/o $28.9^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X

(c) una forma cristalina de la sal nicotinato de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $9.5^\circ \pm 0.5$, $9.9^\circ \pm 0.5$, y/o $24.5^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X;

(d) una forma cristalina de la sal p-toluenosulfonato de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $6.5^\circ \pm 0.5$, $15.1^\circ \pm 0.5$, y/o $23.4^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X;

(e) una forma cristalina de la sal bencenosulfonato de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $6.5^\circ \pm 0.5$, $14.8^\circ \pm 0.5$, y/o $19.6^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X;

(f) una forma cristalina de la sal fosfato de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $16.6^\circ \pm 0.5$, $22.2^\circ \pm 0.5$, y/o $25.6^\circ \pm 0.5$ medido

por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X;

(g) una forma cristalina de la sal malonato de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $6.9^{\circ}\pm 0.5$, $22.7^{\circ}\pm 0.5$, y/o $23.8^{\circ}\pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X;

(h) una forma cristalina de la sal tartrato de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $7.3^{\circ}\pm 0.5$, $14.2^{\circ}\pm 0.5$, y/o $21.8^{\circ}\pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X;

(i) una forma cristalina de la sal gentisato sal de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $7.1^{\circ}\pm 0.5$, $8.7^{\circ}\pm 0.5$, y/o $26.7^{\circ}\pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X;

(j) una forma cristalina de la sal fumarato de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $11.3^{\circ}\pm 0.5$, $24.0^{\circ}\pm 0.5$, y/o $28.2^{\circ}\pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X;

(k) una forma cristalina de la sal glicolato de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $7.6^{\circ}\pm 0.5$, $10.7^{\circ}\pm 0.5$, y/o $24.0^{\circ}\pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X;

(l) una forma cristalina de la sal acetato de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $6.2^{\circ}\pm 0.5$, $12.0^{\circ}\pm 0.5$, y/o $18.1^{\circ}\pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X;

(m) una forma cristalina de la sal sulfato de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $5.1^{\circ}\pm 0.5$, $7.8^{\circ}\pm 0.5$, y/o $23.0^{\circ}\pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X; o

(n) una forma cristalina de la sal sulfato de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $7.8^\circ \pm 0.5$, $8.8^\circ \pm 0.5$, y/o $24.1^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X.

En un aspecto, la invención presenta una forma cristalina de la sal clorhidrato de sepiapterina que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $7.8^\circ \pm 0.5$, $12.9^\circ \pm 0.5$, y/o $26.2^\circ \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X.

En un aspecto, la invención presenta una composición que incluye una cualquiera de las formas cristalinas anteriores de una sal de sepiapterina. En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de sepiapterina está presente en por lo menos 90 por ciento en peso.

En un aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que incluye una cualquiera de las formas cristalinas anteriores de una sal de sepiapterina y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina se formula como partículas menores de 100 μm de tamaño.

En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar un trastorno relacionado con BH4 en un paciente necesitado de ello, método que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de una cualquiera de las formas cristalinas anteriores de sepiapterina o composiciones farmacéuticas. En algunas modalidades, el trastorno relacionado con BH4 es una enfermedad asociada con bajos niveles de BH4 intracelulares o con la disfunción de varias rutas metabólicas dependientes de BH4 que incluyen, pero no se limitan a, deficiencia primaria de tetrahidrobiopterina, deficiencia de GTPCH, deficiencia de 6-piruvil-tetrahydropterina sintasa (PTPS), deficiencia de DHPR, deficiencia de sepiapterina reductasa, distonía sensible a la dopamina, síndrome de Segawa, deficiencia de tirosina hidroxilasa, fenilceturia, deficiencia de DNAJC12, enfermedad de Parkinson, depresión debida a la enfermedad de Parkinson, impulsividad en pacientes de Parkinson, depresión mayor, espectro de autismo, ADHD, esquizofrenia, trastorno bipolar, isquemia cerebral, síndrome de las piernas inquietas, trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad, agresión en la enfermedad de Alzheimer, trastornos cerebrovasculares, gastroparesis, espasmo después de hemorragia

subaracnoidea, miocarditis, vasoespasmo coronario, hipertrofia cardiaca, arterioesclerosis, hipertensión, trombosis, infecciones, choque endotóxico, cirrosis hepática, estenosis hipertrófica del píloro, lesión de la mucosa gástrica, hipertensión pulmonar, disfunción renal, impotencia, e hipoglicemia. Por consiguiente, las diferentes formas de sepiapterina de acuerdo con la presente invención pueden administrarse a un paciente en una cantidad efectiva para obtener un tratamiento o mejoría de la enfermedad o disfunción.

En otro aspecto, la invención presenta un método de incrementar los niveles de BH4, serotonina, y/o dopamina (v.g., por lo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 1000% o más) en un sujeto necesitado de ello, método que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de una cualquiera de las formas cristalinas anteriores de sepiapterina o composiciones farmacéuticas.

En otro aspecto, la invención presenta un método de disminuir los niveles de fenilalanina (v.g., por lo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 1000% o más) en un sujeto necesitado de ello, método que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de una cualquiera de las formas cristalinas anteriores de sepiapterina o composiciones farmacéuticas.

En otro aspecto, la invención presenta un método de aumentar la actividad (v.g., por lo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 1000% o más) de fenilalanina hidroxilasa, tirosina hidroxilasa, triptófano hidroxilasa, óxido nítrico sintasa, y/o alquilglicerol monooxigenasa en un sujeto, método que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de una cualquiera de las formas cristalinas anteriores de sepiapterina o composiciones farmacéuticas.

En otro aspecto, la invención presenta un método de tratar la fenilcetouria en un sujeto necesitado de ello, método que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de una cualquiera de las formas cristalinas anteriores de sepiapterina o composiciones farmacéuticas.

Definiciones

En esta Solicitud, a menos que se desprenda claramente del contexto, (i) el término "un/una" puede entenderse para significar "por lo menos uno/una"; (ii) el término "o" puede entenderse para significar "y/o"; (iii) los términos "comprendiendo/que comprende" y "incluyendo/que incluye" puede entenderse para abarcar componentes o pasos detallados presentados por sí mismos o conjuntamente con uno o más componentes o pasos adicionales; y (iv) los términos "alrededor de" y "aproximadamente" pueden entenderse para permitir una variación estándar como se entendería por los expertos en la materia; y (v) en donde se indican intervalos, se incluyen valores extremos.

Tal como se emplea aquí, el término "administración" se refiere a la administración de una composición (v.g., un compuesto o una preparación que incluye un compuesto como se describe aquí) a un sujeto o sistema. La administración a un sujeto animal (v.g., a un humano) puede ser cualquier ruta apropiada. Por ejemplo, en algunas modalidades, la administración puede ser bronquial (incluyendo por instilación bronquial), bucal, entérica, interdérmica, intraarterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, a través de la mucosa, nasal, oral, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, traqueal (incluyendo por instilación intratraqueal), transdérmica, vaginal e intravítrea.

Tal como se emplea aquí, el término "trastorno relacionado con BH4," se refiere a cualquier enfermedad o trastorno que pueda derivar un beneficio terapéutico de la modulación (v.g., inhibición) del nivel de BH4, v.g., fenilceturia.

Por "determinar el nivel de una proteína" se da a entender la detección de una proteína, o un ARNm que codifica la proteína, por métodos conocidos en el estado de la tecnología ya sea directa o indirectamente. "Determinar directamente" significa llevar a cabo un proceso (v.g., realizar un análisis o evaluación en una muestra o "analizar una muestra" tal como el término se define aquí) para obtener la entidad física o valor. "Determinar indirectamente" se refiere a recibir la entidad física o valor de otra parte o fuente (v.g., un laboratorio tercero que adquirió directamente la entidad física o valor). Métodos para medir el nivel de proteína incluyen generalmente, pero sin limitación, transferencia western (*western blotting*), inmunotransferencia, enzimo-inmunoanálisis

absorbente (ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*), radioinmunoanálisis (RIA), inmunoprecipitación, inmunofluorescencia, resonancia de plasmón superficial, quimioluminiscencia, polarización fluorescente, fosforescencia, análisis inmunohistoquímico, desorción/ionización láser asistida por matriz acoplada a un analizador TOF (MALDI-TOF - *matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight*) espectrometría de masas, cromatografía líquida (LC)-espectrometría de masas, microcitometría, microscopía, clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS - *fluorescence activated cell sorting*), y citometría de flujo, así como análisis basados en una propiedad de una proteína que incluyen, pero sin limitación, la actividad enzimática o interacción con otras proteínas asociadas. Métodos para medir los niveles de ARNm se conocen en el estado de la tecnología.

Una "cantidad efectiva" de un compuesto puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo, y el peso del individuo, y la capacidad del compuesto de provocar una respuesta deseada. Una cantidad terapéuticamente efectiva abarca una cantidad en la cual los efectos terapéuticamente efectivos sobrepasan cualesquiera efectos tóxicos o perjudiciales del compuesto. Una cantidad terapéuticamente efectiva comprende además una cantidad suficiente para conferir un beneficio, v.g., un beneficio clínico.

Por "incrementar la actividad de fenilalanina hidroxilasa," se da a entender aumentar el nivel de una actividad relacionada con fenilalanina hidroxilasa, o un efecto posterior relacionado (*a related downstream effect*). Un ejemplo no limitante de incrementar una actividad de fenilalanina hidroxilasa es disminuir el nivel de fenilalanina. El nivel de actividad de fenilalanina hidroxilasa puede cuantificarse usando cualquier método conocido en el estado de la tecnología.

Por "nivel" se da a entender un nivel de una proteína, o ARNm que codifica la proteína, comparado con una referencia. La referencia puede ser cualquier referencia útil, como se define aquí. Por un "nivel disminuido" o un "nivel aumentado" de una proteína se da a entender una disminución o un aumento en el nivel de proteína, comparado con una referencia (v.g., una disminución o un aumento en alrededor de 5%, alrededor de 10%, alrededor de 15%, alrededor de 20%, alrededor de 25%, alrededor de 30%, alrededor de 35%, alrededor de 40%, alrededor de 45%, alrededor

de 50%, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95%, alrededor de 100%, alrededor de 150%, alrededor de 200%, alrededor de 300%, alrededor de 400%, alrededor de 500%, o más; una disminución o un aumento de más de alrededor de 10%, alrededor de 15%, alrededor de 20%, alrededor de 50%, alrededor de 75%, alrededor de 100%, o alrededor de 200%, comparado con una referencia; una disminución o un aumento en menos de alrededor de 0.01 veces, alrededor de 0.02 veces, alrededor de 0.1 veces, alrededor de 0.3 veces, alrededor de 0.5 veces, alrededor de 0.8 veces, o menos; o un aumento en más de alrededor de 1.2 veces, alrededor de 1.4 veces, alrededor de 1.5 veces, alrededor de 1.8 veces, alrededor de 2.0 veces, alrededor de 3.0 veces, alrededor de 3.5 veces, alrededor de 4.5 veces, alrededor de 5.0 veces, alrededor de 10 veces, alrededor de 15 veces, alrededor de 20 veces, alrededor de 30 veces, alrededor de 40 veces, alrededor de 50 veces, alrededor de 100 veces, alrededor de 1000 veces, o más). Un nivel de proteína puede expresarse en masa/volumen (v.g., g/dL, mg/mL, g/mL, ng/mL) o un porcentaje relativo a la proteína total o ARNm en una muestra.

El término "composición farmacéutica," tal como se emplea aquí, representa una composición que contiene un compuesto descrito aquí, formulado con un excipiente farmacéuticamente aceptable, y fabricado o comercializado con la aprobación de una agencia reguladora gubernamental como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse, por ejemplo, para administración oral en una forma posológica unitaria (v.g., un comprimido, cápsula, comprimido oblongo (*caplet*), cápsula de gel, suspensión, solución, o jarabe); para administración tópica (v.g., como una crema, gel, loción, o ungüento); para administración intravenosa (v.g., como una solución estéril libre de émbolos particulados (*particulate emboli*) en un sistema de solvente apropiado para uso intravenoso); o en cualquier otra formulación farmacéuticamente aceptable.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable," tal como se emplea aquí, se refiere a cualquier ingrediente distinto de los compuestos descritos aquí (por ejemplo, un vehículo capaz de suspender o disolver el compuesto activo) y que tiene las propiedades de ser sustancialmente no tóxico y no inflamatorio en un paciente. Los

excipientes pueden incluir, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, ayudas de compresión, desagregantes, tintes (colores), emolientes, emulsionantes, cargas (diluyentes), formadores de película o recubrimientos, sabores, fragancias, deslizantes (promotores de deslizamiento del polvo), lubricantes, preservantes, tintas de impresión (*printing inks*), absorbentes, agentes de suspensión o dispersión, edulcorantes, y aguas de hidratación. Excipientes ejemplares incluyen, pero no se limitan a: ácido ascórbico, hidroxitolueno butilado (BHT - *butylated hydroxytoluene*), carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa, croscarmelosa sódica, polivinil pirrolidona entrecruzada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulosa, metil parabeno, celulosa microcristalina, polietilén glicol, polivinil pirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propil parabeno, retinil palmitato, shellac, dióxido de silicio, carboximetil celulosa sódica, citrato de sodio, glicolato de almidón sódico, sorbitol, almidón (maíz), ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C, y xilitol.

Tal como se emplea aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos descritos aquí incluyen aquellos que están dentro del ámbito de un juicio médico fiable, apropiados para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales sin toxicidad desproporcionada, irritación, respuesta alérgica y que guardan relación con un índice razonable de riesgo/beneficio. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el estado de la tecnología. Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables se describen en: Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 y en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos descritos aquí o separadamente haciendo reaccionar un grupo de base libre con un ácido orgánico apropiado.

Los compuestos de la invención pueden tener grupos ionizables que puedan ser susceptibles de preparación como sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales

pueden ser sales de adición de ácido que incluyen ácidos orgánicos o inorgánicos o las sales, en el caso de formas ácidas de los compuestos de la invención, pueden prepararse de bases orgánicas o inorgánicas. Frecuentemente, los compuestos se preparan o usan como sales farmacéuticamente aceptables preparadas como productos de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Ácidos o bases farmacéuticamente aceptables apropiados y métodos para la preparación de las sales apropiadas son bien conocidos en el estado de la tecnología. Las sales pueden prepararse de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables no tóxicos que incluyen ácidos y bases orgánicos e inorgánicos.

Sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, hidrobromuro, clorhidrato, hidroyoduro, 2-hidroxi-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, toluenosulfonato, undecanoato, y sales valerato. Sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas comprenden sodio, litio, potasio, calcio, y magnesio, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina, incluyendo, pero sin limitación, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, y etilamina.

Por una "referencia" se da a entender cualquier referencia útil usada para comparar niveles de proteína o ARNm. La referencia puede ser cualquier muestra, estándar, curva estándar, o nivel que se usa para efectos de comparación. La referencia puede ser una muestra de referencia normal o un estándar de referencia o nivel. Una "muestra de referencia" puede ser, por ejemplo, un control, v.g., un valor de control negativo predeterminado tal como un "control normal" o una muestra previa tomada del mismo sujeto; una muestra de un sujeto sano normal, tal como una célula normal o tejido normal; una muestra (v.g., una célula o tejido) de un sujeto que no tiene una enfermedad; una muestra de un sujeto que ha sido diagnosticado con una

enfermedad, pero aún no tratado con un compuesto de la invención; una muestra de un sujeto que ha sido tratado por un compuesto de la invención; o una muestra de una proteína purificada (v.g., cualquiera descrita aquí) en una concentración normal conocida. Por "estándar o nivel de referencia" se da a entender un valor o número derivado de una muestra de referencia. Un "valor de control normal" es un valor predeterminado indicativo de un estado ausencia de enfermedad, v.g., un valor esperado en un sujeto de control sano. Típicamente, un valor de control normal se expresa como un intervalo ("entre X y Y"), un umbral elevado ("no mayor que X"), o un umbral bajo ("no menor que X"). Un sujeto que tiene un valor medido en el valor de control normal para un biomarcador particular se designa normalmente como "dentro de los límites normales" para ese biomarcador. Un estándar o nivel de referencia normal puede ser un valor o número derivado de un sujeto normal que no tiene una enfermedad o trastorno (v.g., cáncer); un sujeto que ha sido tratado con un compuesto de la invención. En modalidades preferidas, la muestra de referencia, estándar, o nivel se compara con la muestra del sujeto por lo menos por uno de los siguientes criterios: edad, peso, sexo, estado de la enfermedad, y salud general. Una curva estándar de niveles de una proteína purificada, v.g., cualquiera descrita aquí, dentro del intervalo de referencia normal puede usarse igualmente como referencia.

Tal como se emplea aquí, el término "sujeto" o "paciente" se refiere a cualquier organismo al cual puede administrarse una composición de acuerdo con la invención, v.g., para fines experimentales, diagnósticos, profilácticos, y/o terapéuticos. Sujetos típicos incluyen cualquier animal (v.g., mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, primates no humanos, y humanos). Un sujeto puede buscar, o estar en necesidad de, tratamiento, requerir tratamiento, estar recibiendo tratamiento, estar recibiendo tratamiento en el futuro, o ser un humano o animal que está bajo cuidado por un profesional capacitado para una enfermedad o afección particular.

Tal como se emplea aquí, los términos "tratar," "tratado," o "tratando" significan tanto un tratamiento terapéutico y profiláctico o medidas preventivas en donde el objetivo es prevenir o desacelerar (disminuir) una afección fisiológica indeseada, trastorno, o enfermedad, u obtener resultados clínicos deseados o benéficos. Los resultados clínicos deseados o benéficos incluyen, pero sin limitarse a, alivio de los

síntomas; disminución del grado de una afección, trastorno, o enfermedad; estado estabilizado (es decir, no empeoramiento) de la afección, trastorno, o enfermedad; retraso en el inicio o desaceleración del avance de la afección, trastorno, o enfermedad; mejoría o remisión del estado de la afección, trastorno, o enfermedad (ya sea parcial o total), detectable o indetectable; una mejoría de por lo menos un parámetro físico cuantificable, no necesariamente discernible por el paciente; o mejoramiento o superación de una afección, trastorno, o enfermedad. El tratamiento incluye provocar una respuesta clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios. El tratamiento incluye igualmente prolongar la sobrevivencia, comparada con la sobrevivencia esperada si no se recibiera el tratamiento.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos científicos y técnicos usados aquí tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por un experto en la materia a la cual pertenece esta invención. Aquí se describen métodos y materiales para uso en la presente divulgación; pueden usarse asimismo otros métodos y materiales apropiados en el estado de la tecnología. Los materiales, métodos, y ejemplos son ilustrativos únicamente y no pretenden ser limitantes. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes, secuencias, entradas a bases de datos, y demás referencias mencionadas aquí se incorporan por referencia en su totalidad. En caso de conflicto, prevalecerá el presente capítulo descriptivo, incluyendo las definiciones.

Los detalles de una o más modalidades de la invención se exponen en la descripción que sigue. Otras características, objetos, y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE VARIAS VISTAS DEL (DE LOS) DIBUJO(S)

FIG. 1 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la Forma cristalina B de base libre de sepiapterina.

FIG. 2 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la Forma cristalina C de base libre de sepiapterina.

FIG. 3 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la Forma cristalina D de base libre de sepiapterina.

FIG. 4 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la Forma cristalina F de base libre de sepiapterina.

FIG. 5 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la Forma cristalina G de base libre de sepiapterina.

FIG. 6 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de la sal clorhidrato de Forma 1 cristalina de sepiapterina y de la base libre de sepiapterina de partida, usadas en la preparación de la sal clorhidrato.

FIG. 7 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de la sal metanosulfonato de Forma 1 cristalina, de la sal metanosulfonato de Forma 2, de la sal metanosulfonato de Forma 3 de sepiapterina y de la base libre de sepiapterina de partida, usadas en la preparación de las sales metanosulfonato.

FIG. 8 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de la sal nicotinato cristalina de sepiapterina, de ácido nicotínico, y de la base libre de sepiapterina de partida, usados en la preparación de la sal nicotinato.

FIG. 9 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de la sal p-toluenosulfonato cristalina de sepiapterina, de ácido p-toluenosulfónico, y de la base libre de sepiapterina de partida, usados en la preparación de la sal p-toluenosulfonato.

FIG. 10 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de la sal bencenosulfonato cristalina de sepiapterina, de ácido bencenosulfónico, y de la base libre de sepiapterina de partida, usados en la preparación de la sal bencenosulfonato.

FIG. 11 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de la sal fosfato cristalina de sepiapterina y de la base libre de sepiapterina de partida, usados en la preparación de la sal fosfato.

FIG. 12 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de la sal malonato cristalina de sepiapterina, de ácido malónico, y de la base libre de sepiapterina de partida, usados en la preparación de la sal malonato.

FIG. 13 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de la sal L-tartrato cristalina de sepiapterina, de ácido L-tartárico, y de la base libre de sepiapterina de partida, usados en la preparación de la sal L-tartrato.

FIG. 14 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de la sal gentisato cristalina de sepiapterina, de ácido gentísico, y de la base libre de sepiapterina de partida, usados en la preparación de la sal gentisato.

FIG. 15 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de la sal fumarato cristalina de sepiapterina, de ácido fumárico, y de la base libre de sepiapterina de partida, usados en la preparación de la sal fumarato.

FIG. 16 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de la sal glicolato cristalina de sepiapterina, de ácido glicólico, y de la base libre de sepiapterina de partida, usados en la preparación de la sal glicolato.

FIG. 17 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de la sal acetato cristalina de sepiapterina y de la base libre de sepiapterina de partida, usadas en la preparación de la sal acetato.

FIG. 18 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de la sal sulfato de Forma 1 de sepiapterina cristalina, de la sal sulfato de Forma 2 de sepiapterina cristalina, y de la base libre de sepiapterina de partida, usadas en la preparación de las sales sulfato.

FIG. 19 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de las formas cristalinas de la Forma A de sepiapterina antes y después de un proceso de molienda y cribado y confirma la estabilidad de su forma física a la molienda y el cribado.

FIG. 20 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de las formas cristalinas de la Forma F de sepiapterina antes y después del proceso de molienda y cribado y confirma la estabilidad de su forma física a la molienda y el cribado.

FIG. 21 muestra una superposición de los diagramas de difracción de rayos X de las formas cristalinas de la Forma D de sepiapterina antes y después del proceso de molienda y cribado junto con la Forma D y la Forma F de sepiapterina como referencias. Esta Figura muestra la inestabilidad potencial de la Forma D a la molienda y el cribado.

FIG. 22 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la Forma cristalina E de base libre de sepiapterina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee una forma sólida de sepiapterina, en donde la forma sólida comprende una forma amorfa, una forma polimorfa cristalina, una mezcla de formas cristalinas amorfas y/o polimorfas, una sal de sepiapterina, o una combinación de las anteriores, con la condición de que la forma sólida de sepiapterina no sea una Forma A polimorfa pura y/o una Forma E polimorfa pura.

En una modalidad, en la forma sólida de sepiapterina la mezcla comprende por lo menos una de la Forma B, C, D, F, y G polimorfa cristalina de sepiapterina.

En una modalidad, la forma sólida comprende por lo menos una base libre de sepiapterina cristalina seleccionada de las Formas B, C, D, F, y G polimorfas y el polimorfo A o E cristalino o ambos polimorfos cristalinos A y E.

Las formas polimórficas de base libre de sepiapterina, así como las formas polimórficas de las sales de sepiapterina pueden caracterizarse por cualquier método apropiado para estudiar materiales en estado sólido. En una modalidad, las formas polimórficas se caracterizan por difracción de rayos X en cristales (XRD). Las posiciones de los picos XRD se expresan como el $2\theta^\circ$. En el diagrama de rayos X, el ángulo de refracción 2θ se traza en el eje horizontal (eje x) y la intensidad de pico relativa (intensidad de pico corregida por el fondo) en el eje vertical (eje y). Los patrones de difracción rayos X en cristales se miden en, o usando instrumentos comparables con, un difractómetro de rayos X en cristales PANalytical Empyrean con fuente de radiación Cu K α (radiación K α 1, longitud de onda $\lambda = 1.54060$ Ångstrom, radiación K α 2, longitud de onda 1.544426 Ångstrom; razón de intensidad K α 2/K α 1: 0.50). La densidad óptica de los picos en la película es proporcional a la intensidad de la luz. La película se escanea usando un escáner de picos.

En la medida en que se relacione con cualquiera de los picos de la difracción de rayos X en cristales expuestos de principio a fin de esta Solicitud, "alrededor de" se refiere a ± 0.1 , particularmente a ± 0.05 , y más particularmente a ± 0.02 de los valores 2θ en grados.

En una modalidad, la Forma B polimorfa cristalina de sepiapterina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en cristales obtenido por radiación con rayos X

Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos a alrededor de 8.4, alrededor de 16.9, y alrededor de 25.4°.

En una modalidad particular, la Forma B polimorfa cristalina de sepiapterina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en cristales obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 8.4, alrededor de 14.9, alrededor de 16.9, alrededor de 25.4, y alrededor de 34.1°.

En una modalidad, la forma polimorfa cristalina C de sepiapterina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en cristales obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 5.7, alrededor de 7.8, y alrededor de 25.4°.

En una modalidad particular, la Forma polimorfa cristalina de sepiapterina cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en cristales obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 5.7, alrededor de 7.8, alrededor de 9.1, alrededor de 11.5, alrededor de 15.3, alrededor de 16.0, alrededor de 20.1, alrededor de 25.4, y alrededor de 26.6°.

En una modalidad, la Forma D polimorfa de sepiapterina cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en cristales obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 8.9, alrededor de 10.3, y alrededor de 26.0°.

En una modalidad particular, la Forma D polimorfa de sepiapterina cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en cristales obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 8.9, alrededor de 10.3, alrededor de 10.9, alrededor de 17.8, alrededor de 24.9, alrededor de 26.0, alrededor de 26.7, alrededor de 26.8, y alrededor de 28.3°.

En una modalidad, la Forma F polimorfa de sepiapterina cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en cristales obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 9.7, alrededor de 10.2, y alrededor de 11.3°.

En una modalidad particular, la Forma F polimorfa de sepiapterina cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en cristales obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de

9.7, alrededor de 10.2, alrededor de 11.3, alrededor de 14.0, alrededor de 14.6, alrededor de 19.9, alrededor de 22.2, alrededor de 25.3, y alrededor de 32.4°.

En una modalidad, la Forma G polimorfa de sepiapterina cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en cristales obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 10.0, alrededor de 10.6, y alrededor de 25.7°.

En una modalidad particular, la Forma G polimorfa de sepiapterina cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en cristales obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 10.0, alrededor de 10.6, alrededor de 11.2, alrededor de 15.3, alrededor de 15.9, alrededor de 22.8, alrededor de 24.4, alrededor de 25.0, alrededor de 25.7, y alrededor de 26.6°.

En una modalidad, la forma sólida comprende por lo menos una base libre de sepiapterina cristalina seleccionada de la Formas B, C, D, F, y G polimorfos; seleccionadas de Formas B, C, y D polimorfos; seleccionadas de Formas B, C, y F polimorfos; seleccionadas de Formas D, F, y G polimorfos; así como cualesquiera combinaciones binarias, ternarias, o cuaternarias de las formas polimorfos. Las formas sólidas ya indicadas podrían incluir además el polimorfo A y/o E.

En una modalidad, la Forma B, C, D, o G polimorfa, o una combinación de las anteriores, está presente en la forma sólida en una cantidad de por lo menos 90 por ciento en peso de la forma sólida.

En ciertas modalidades, la base libre de sepiapterina cristalina está presente en por lo menos 70 por ciento o más en peso, por lo menos 80 por ciento o más en peso, y preferiblemente por lo menos 90 por ciento o más en peso, basado en el peso de la base libre de sepiapterina.

La Forma A cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en cristales obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 4.7°, alrededor de 7.4°, alrededor de 9.5°, alrededor de 11.3°, alrededor de 15.6°, alrededor de 26.2°, y alrededor de 27.2°.

FIG. 19 muestra el diagrama de difracción de rayos X de Forma A de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de alrededor de 7.4° . La Forma A cristalina se caracteriza por las posiciones de pico 2θ de por lo menos alrededor de 4.7° , alrededor de 7.4° , alrededor de 9.5° , alrededor de 11.3° , alrededor de 15.6° , alrededor de 26.2° , y alrededor de 27.2° . En un material esencialmente puro, la Forma A cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1

Posición [$2\theta^\circ$]	Intensidad Relativa
4.7	47.76
7.4	100.00
9.5	33.54
11.3	19.31
12.4	8.49
13.4	3.60
14.2	8.24
15.6	15.08
16.4	11.97
17.6	8.35
18.4	5.03
19.8	9.18
21.5	5.44
24.4	5.56
26.2	35.37
27.2	19.11
28.9	5.93

La Forma B cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 8.4° , alrededor de 16.9° , y alrededor de 25.4° .

FIG. 1 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la Forma B cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de alrededor de 8.4° . La Forma B cristalina se caracteriza por refracciones en ángulos de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 8.4° , alrededor de 14.9° , alrededor de 16.9° , alrededor de 25.4° , y alrededor de 34.1° .

En un material esencialmente puro de la Forma B cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 2.

Tabla 2

Posición [$2\theta^\circ$]	Intensidad Relativa
8.4	100.00
14.9	2.34
16.9	10.70
25.4	84.90
34.1	3.00

La Forma C cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos en alrededor de 5.7° , alrededor de 7.8° , y alrededor de 25.4° .

FIG. 2 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la Forma C cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 7.8° . La Forma C cristalina se caracteriza por refracciones en ángulos de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 5.7° , alrededor de 7.8° , alrededor de 9.1° , alrededor de 11.5° , alrededor de 15.3° , alrededor de 16.0° , alrededor de 20.1° , alrededor de 25.4° , y alrededor de 26.6° . En un material esencialmente puro de la Forma C de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 3.

Tabla 3

Posición [$2\theta^\circ$]	Intensidad Relativa
5.7	48.91
7.8	100.00
9.1	59.49
10.4	8.72
11.5	24.53
12.9	8.50
14.8	9.24
15.3	12.53
16.0	14.09
17.2	7.22

18.2	4.25
19.2	5.78
20.1	14.54
21.5	6.47
22.9	6.85
23.7	4.80
25.4	65.68
26.6	14.53
27.4	8.39
31.5	3.74
34.2	4.36

La Forma D cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados por lo menos en un ángulo de refracción 2θ de alrededor de 8.9° , alrededor de 10.3° , y alrededor de 26.0° .

FIG. 3 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 8.9° . La Forma D cristalina se caracteriza por refracciones en ángulos de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 8.9° , alrededor de 10.3° , alrededor de 10.9° , alrededor de 17.8° , alrededor de 24.9° , alrededor de 26.0° , alrededor de 26.7° , alrededor de 26.8° , y alrededor de 28.3° . En un material esencialmente puro de la Forma D de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 4.

Tabla 4

Posición [$2\theta^\circ$]	Intensidad Relativa
8.9	100.00
10.3	49.92
10.9	19.96
11.6	2.15
13.6	2.99
14.2	3.45
14.8	2.35
15.4	2.59
16.4	1.55
17.2	2.33
17.8	6.24

19.6	2.62
20.1	2.28
20.5	3.09
20.8	2.27
21.3	3.60
22.3	4.79
23.7	4.31
24.9	5.19
26.0	41.94
26.7	8.58
26.8	9.17
27.4	3.98
28.3	4.75
28.7	6.60
29.8	3.03
31.8	2.72
33.0	2.03
35.5	1.57
37.1	1.09

La Forma E cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en cristales obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 6.0°, alrededor de 10.6°, alrededor de 12.1°, alrededor de 15.9°, alrededor de 20.8°, y alrededor de 24.6°.

FIG. 22 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la Forma E de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 6.0°. La Forma E cristalina se caracteriza por refracciones en ángulos de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 6.0°, alrededor de 10.6°, alrededor de 12.1°, alrededor de 15.9°, alrededor de 20.9°, y alrededor de 24.6°. En una forma esencialmente pura, para la Forma E cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 5.

Tabla 5

Posición [$2\theta^\circ$]	Intensidad Relativa
6.0	100.00
10.6	20.78
12.1	31.95

15.9	12.83
18.1	3.39
20.9	11.63
22.1	2.79
24.6	8.28
26.1	0.88
28.1	7.33
28.9	3.77
32.1	3.57
37.0	1.03

La Forma F cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 9.7° , alrededor de 10.2° , y alrededor de 11.3° .

FIG. 4 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la Forma F de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 10.2° . La Forma F se caracteriza por refracciones en ángulos de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 9.7° , alrededor de 10.2° , alrededor de 11.3° , alrededor de 14.0° , alrededor de 14.6° , alrededor de 19.9° , alrededor de 22.2° , alrededor de 25.3° , y alrededor de 32.4° . En una Forma F esencialmente pura de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 6.

Tabla 6

Posición [$2\theta^\circ$]	Intensidad Relativa
9.7	98.27
10.2	100.00
11.3	22.47
14.0	5.01
14.6	12.36
19.9	5.63
21.1	3.72
22.2	5.37
22.7	4.04
24.5	2.99
25.3	17.65
27.2	3.10
32.4	5.29

36.7	2.72
------	------

La Forma G cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 10.0° , alrededor de 10.6° , y alrededor de 25.7° .

FIG. 5 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la Forma G cristalina de base libre de sepiapterina obtenido a 120° C. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 10.0° . Más ampliamente, la Forma G cristalina se caracteriza por refracciones en ángulos de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 10.0° , alrededor de 10.6° , alrededor de 11.2° , alrededor de 15.3° , alrededor de 15.9° , alrededor de 22.8° , alrededor de 24.4° , alrededor de 25.0° , alrededor de 25.7° , y alrededor de 26.6° . En un material esencialmente puro de la Forma G cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 7.

Tabla 7

Posición [2θ]	Intensidad Relativa
5.3	8.30
6.9	4.54
10.0	100.00
10.6	69.64
11.2	6.59
13.5	7.52
15.3	26.59
15.9	26.43
16.0	23.41
16.9	4.28
18.6	13.02
19.3	11.90
20.1	7.22
20.8	11.01
22.8	16.77
23.5	19.60
24.4	41.45
25.0	23.99

25.7	65.40
26.6	39.64
27.6	13.04
28.7	6.55
30.8	14.76
32.2	9.63
33.7	5.16
37.5	5.80

En el contexto de afirmar que la Forma A cristalina de base libre de sepiapterina exhibe un diagrama de difracción de rayos X como en FIG. 19, el término "esencialmente" significa que por lo menos los principales picos del diagrama ilustrado en FIG. 19, es decir, aquellos que tienen una intensidad de pico relativa de más de 20%, especialmente más de 30%, comparados con el pico más intenso en el diagrama, tienen que estar presentes.

Alternativa, o adicionalmente, la Forma A cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra picos endotérmicos en 82.8° C y 179.8° C.

En el contexto de afirmar que la Forma B cristalina de base libre de sepiapterina exhibe un diagrama de difracción de rayos X como en FIG. 1, el término "esencialmente" significa que por lo menos los principales picos del diagrama ilustrado en FIG. 1, es decir, aquellos que tienen una intensidad de pico relativa de más de 20%, especialmente más de 30%, comparados con el pico más intenso en el diagrama, tienen que estar presentes.

Alternativa, o adicionalmente, la Forma B cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra un fenómeno de fusión a 195.2° C.

En una modalidad preferida, una Forma B cristalina esencialmente pura de base libre de sepiapterina muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en FIG. 1.

En otra modalidad preferida, una Forma B cristalina de base libre de sepiapterina muestra el diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en FIG. 1, en el cual las intensidades de pico relativas de cada pico no se desvían en más de 10% de las intensidades de pico relativas en el diagrama mostrado en FIG. 1, especialmente un diagrama de difracción de rayos X idéntico al mostrado en FIG. 1.

En el contexto de afirmar que la Forma C cristalina de base libre de sepiapterina exhibe un diagrama de difracción de rayos X como en FIG. 2, el término "esencialmente" significa que por lo menos los principales picos del diagrama ilustrado en FIG. 2, es decir, aquellos que tienen una intensidad de pico relativa de más de 20%, especialmente más de 30%, comparados con el pico más intenso en el diagrama, tienen que estar presentes.

Alternativamente, la Forma C cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra cinco picos endotérmicos a 58.3° C, 101.8° C, 129.8° C, 156.5° C, y 168.3° C.

En una modalidad preferida, la Forma C cristalina esencialmente pura de base libre de sepiapterina muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en FIG. 2.

En otra modalidad preferida, la Forma C cristalina de base libre de sepiapterina muestra el diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en FIG. 2, en el cual las intensidades de pico relativas de cada pico no se desvían en más de 10% de las intensidades de pico relativas en el diagrama mostrado en FIG. 2, especialmente un diagrama de difracción de rayos X idéntico al mostrado en FIG. 2.

En el contexto de afirmar que la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina exhibe un diagrama de difracción de rayos X como en FIG. 3, el término "esencialmente" significa que por lo menos los principales picos del diagrama ilustrado en FIG. 3, es decir, aquellos que tienen una intensidad de pico relativa de más de 20%, especialmente más de 30%, comparados con el pico más intenso en el diagrama, tienen que estar presentes.

Alternativamente, la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra tres picos endotérmicos a 42.7° C, 66.3° C, y 232.9° C.

En una modalidad preferida, la Forma D cristalina esencialmente pura de base libre de sepiapterina muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en FIG. 3.

En otra modalidad preferida, la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina muestra el diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en FIG. 3, en el cual las intensidades de pico relativas de cada pico no se desvían en más de 10% de las

intensidades de pico relativas en el diagrama mostrado en FIG. 3, especialmente un diagrama de difracción de rayos X al mostrado en FIG. 3.

En el contexto de afirmar que la Forma E cristalina de base libre de sepiapterina exhibe un diagrama de difracción de rayos X como en FIG. 22, el término "esencialmente" significa que por lo menos los principales picos del diagrama ilustrado en FIG. 22, es decir, aquellos que tienen una intensidad de pico relativa de más de 20%, especialmente más de 30%, comparados con el pico más intenso en el diagrama, tienen que estar presentes.

Alternativamente, la forma cristalina E de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra dos picos endotérmicos a 112.9° C y 195.8 ° C.

En el contexto de afirmar que la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina exhibe un diagrama de difracción de rayos X como en FIG. 4, el término "esencialmente" significa que por lo menos los principales picos del diagrama ilustrado en FIG. 4, es decir, aquellos que tienen una intensidad de pico relativa de más de 20%, especialmente más de 30%, comparados con el pico más intenso en el diagrama, tienen que estar presentes.

Alternativamente, la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra dos picos endotérmicos a 71.6 ° C and 233.4° C.

En una modalidad preferida, la Forma F cristalina esencialmente pura de base libre de sepiapterina muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en FIG. 4.

En otra modalidad preferida, la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina muestra el diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en FIG. 4, en el cual las intensidades de pico relativas de cada pico no se desvían en más de 10% de las intensidades de pico relativas en el diagrama mostrado en FIG. 4, especialmente un diagrama de difracción de rayos X idéntico al mostrado en FIG. 4.

En el contexto de afirmar que la Forma G cristalina de base libre de sepiapterina exhibe un diagrama de difracción de rayos X como en FIG. 5, el término "esencialmente" significa que por lo menos los principales picos del diagrama ilustrado en FIG. 5, es decir, aquellos que tienen una intensidad de pico relativa de más de 20%,

especialmente más de 30%, comparados con el pico más intenso en el diagrama, tienen que estar presentes.

En una modalidad preferida, la Forma G cristalina esencialmente pura de base libre de sepiapterina muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en FIG. 5.

En otra modalidad preferida, la Forma G cristalina de base libre de sepiapterina muestra el diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en FIG. 5, en el cual las intensidades de pico relativas de cada pico no se desvían en más de 10% de las intensidades de pico relativas en el diagrama mostrado en FIG. 5, especialmente un diagrama de difracción de rayos X al mostrado en FIG. 5.

La invención proporciona igualmente una forma cristalina de sal clorhidrato de sepiapterina.

En una modalidad, la sal clorhidrato cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en cristales obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 7.8°, alrededor de 12.9°, y alrededor de 26.2°.

La invención provee además una forma polimorfa cristalina de una sal de sepiapterina. En ciertas modalidades, la invención proporciona una forma polimorfa cristalina de una sal de sepiapterina, en donde la sal es una sal de sepiapterina con ácido sulfúrico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido metano sulfónico, ácido benceno sulfónico, ácido malónico, ácido tartárico (v.g., ácido L-tartárico), ácido fosfórico, ácido genticónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido acético, o ácido nicotínico.

En modalidades particulares, la sal polimorfa cristalina se selecciona del grupo conformado por:

la sal metanosulfonato de Forma 1 cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 7.8°, alrededor de 23.5°, y alrededor de 29.0°;

la sal metanosulfonato de Forma 2 cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 7.9°, alrededor de 23.4°, y alrededor de 28.9°;

la sal metanosulfonato de Forma 3 cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 21.7°, alrededor de 26.0°, y alrededor de 28.9°;

la sal nicotinato cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 9.5°, alrededor de 9.9°, y alrededor de 24.5°;

la sal p-toluenosulfonato cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 6.5°, alrededor de 15.1°, y alrededor de 23.4°;

la sal bencenosulfonato cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 6.5°, alrededor de 14.8°, y alrededor de 19.6°;

la sal fosfato cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 16.6°, alrededor de 22.2°, y alrededor de 25.6°;

la sal malonato cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 6.9°, alrededor de 22.7°, y alrededor de 23.8°;

la sal tartrato cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 7.3°, alrededor de 14.2°, y alrededor de 21.8°;

la sal gentisato cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 7.1°, alrededor de 8.7°, y alrededor de 26.7°;

la sal fumarato cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ en alrededor de 11.3°, alrededor de 24.0°, y alrededor de 28.2°;

la sal glicolato cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 7.6°, alrededor de 10.7°, y alrededor de 24.0°;

la sal acetato cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 6.2°, alrededor de 12.0°, y alrededor de 18.1°;

la sal sulfato de Forma 1 cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 5.1°, alrededor de 7.8°, y alrededor de 23.0°; y

la sal sulfato de Forma 2 cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación con rayos X Cu K α que tiene picos expresados como 2θ por lo menos en alrededor de 7.8°, alrededor de 8.8°, y alrededor de 24.1°.

La sal clorhidrato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos en alrededor de 7.8°, alrededor de 12.9°, y alrededor de 26.2°.

FIG. 6 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal clorhidrato cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 7.8°. En un material esencialmente puro de la sal clorhidrato cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 8.

Tabla 8

Posición [2θ]	Intensidad Relativa
7.8	100.00
8.9	6.89
12.9	58.56
15.6	8.52
17.9	25.23
19.2	5.48
21.1	10.97
23.6	25.15
25.2	22.66
26.2	45.91
27.6	32.94
30.3	10.50
31.7	7.83
34.2	8.87
36.7	3.67

La sal metanosulfonato de Forma 1 cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ por lo menos en alrededor de 7.8° , alrededor de 23.5° , y alrededor de 29.0° .

FIG. 7 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal metanosulfonato de Forma 1 cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 23.5° . En un material esencialmente puro de la sal metanosulfonato de Forma 1 cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 9.

Tabla 9

Posición [$2\theta^\circ$]	Intensidad Relativa
7.9	21.77
11.7	8.20
13.7	8.52
15.7	4.79
16.6	5.34
18.0	5.66
19.8	2.10
20.3	5.36
20.9	2.43
22.3	4.25
22.7	2.15
23.5	100.00
24.7	3.69
25.6	2.70
26.8	1.79
27.2	1.68
28.3	2.75
29.0	57.60
29.8	5.18
30.5	1.37
32.2	4.66
33.0	1.64
36.5	1.29

La sal metanosulfonato de Forma 2 cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ por lo menos en alrededor de 7.9° , alrededor de 23.4° , y alrededor de 28.9° .

FIG. 7 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal metanosulfonato de Forma 2 cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 23.5° . En un material esencialmente puro de la sal metanosulfonato de Forma 2 cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 10.

Tabla 10

Posición [$2\theta^\circ$]	Intensidad Relativa
7.9	100.00
11.0	21.32
12.1	22.02
13.5	79.87
15.7	11.87
17.8	9.81
19.7	10.93
21.3	26.79
23.4	96.13
24.1	24.88
24.3	22.10
25.5	9.45
26.0	11.27
27.6	7.63
28.9	95.64
31.2	4.39
36.1	6.65

La sal metanosulfonato de Forma 3 cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ por lo menos en alrededor de 21.7° , alrededor de 26.0° , y alrededor de 28.9° .

FIG. 7 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal metanosulfonato de Forma 3 cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 26.0° . En un material esencialmente puro de la sal metanosulfonato de Forma 3 cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 11.

Tabla 11

Posición [$2\theta^\circ$]	Intensidad Relativa
8.2	47.29
10.8	56.14
12.6	16.34
13.2	15.90
14.0	24.39
15.0	12.03
15.9	16.20
18.2	22.97
20.1	25.53
20.5	14.97
21.3	22.70
21.7	71.48
22.2	11.40
23.6	46.37
24.8	44.00
25.5	9.08
26.1	100.00
27.3	3.52
28.9	68.42
31.2	4.49
32.1	6.48
34.8	5.95
35.6	1.67
39.1	2.91

La sal nicotinato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ por lo menos en alrededor de 9.5° , alrededor de 9.9° , y alrededor de 24.5° .

FIG. 8 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal nicotinato cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos

X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 24.5° . En un material esencialmente puro de la sal nicotinato cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 12.

Tabla 12

Posición [$2\theta^\circ$]	Intensidad Relativa
9.5	10.29
9.9	53.95
11.5	9.31
12.0	11.76
14.7	14.20
15.9	17.61
17.5	7.53
19.0	5.37
20.8	5.88
21.3	6.12
21.7	7.20
23.2	34.05
24.5	100.00
25.2	12.90
28.0	8.51
31.1	5.39
32.3	4.52
33.4	8.02
35.1	5.05

La sal p-toluenosulfonato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ por lo menos en alrededor de 6.5° , alrededor de 15.1° , y alrededor de 23.4° .

FIG. 9 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal p-toluenosulfonato cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 6.5° . En un material esencialmente puro de la sal p-toluenosulfonato de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 13.

Tabla 13

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

La sal bencenosulfonato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ por lo menos en alrededor de 6.5° , alrededor de 14.8° , y alrededor de 19.6° .

FIG. 10 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal bencenosulfonato cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 6.5° . En un material esencialmente puro de la sal bencenosulfonato de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 14.

Tabla 14

Posición [2θ]	Intensidad Relativa
4.9	5.90
6.5	100.00
14.8	16.73
17.8	4.23
19.6	7.98
21.5	2.49
23.7	3.46
24.5	3.84
26.1	3.29

La sal fosfato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ por lo menos en alrededor de 16.6° , alrededor de 22.2° , y alrededor de 25.6° .

FIG. 11 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal fosfato cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 25.6° . En un material esencialmente puro de la sal fosfato cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 15.

Tabla 15

Posición [2θ]	Intensidad Relativa
5.5	4.41
8.1	1.21
8.9	2.21
10.3	1.79
10.8	5.80
15.3	1.84
16.6	8.35
17.7	1.95
20.3	1.40
21.2	1.61
22.2	9.77
23.1	1.74
25.6	100.00
30.8	6.31
31.1	4.85
33.5	0.73

36.0	1.70
------	------

La sal malonato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ por lo menos en alrededor de 6.9° , alrededor de 22.7° , y alrededor de 23.8° .

FIG. 12 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal malonato cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 6.9° . En un material esencialmente puro de la sal malonato cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 16.

Tabla 16

Posición [$2\theta^\circ$]	Intensidad Relativa
6.9	100.00
8.4	13.11
10.6	7.62
16.4	5.63
17.8	9.73
19.3	8.96
20.1	9.99
22.2	10.50
22.7	20.52
23.8	34.02
24.5	5.82
25.5	24.50
26.6	4.00
27.3	6.96
29.8	5.38
33.1	12.08

La sal L-tartrato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ por lo menos en alrededor de 7.3° , alrededor de 14.2° , y alrededor de 21.8° .

FIG. 13 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal L-tartrato cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 6.9° .

En un material esencialmente puro de la sal L-tartrato cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 17.

Tabla 17

Posición [$2\theta^\circ$]	Intensidad Relativa
7.4	100.00
10.1	47.99
14.2	82.76
14.7	27.06
19.1	21.16
20.2	29.91
21.8	85.30
22.1	53.68
23.9	85.30
24.9	19.26
25.5	28.45
26.8	18.58
29.7	21.59
31.6	10.10
32.9	22.18

La sal gentisato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ por lo menos en alrededor de 7.1° , alrededor de 8.7° , y alrededor de 26.7° .

FIG. 14 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal gentisato cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 7.1° . En un material esencialmente puro de la sal gentisato cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 18.

Tabla 18

Posición [$2\theta^\circ$]	Intensidad Relativa
5.7	17.29
7.1	100.00
8.7	42.69

10.4	3.94
11.3	11.69
12.1	4.13
14.3	21.10
16.0	6.46
16.4	5.94
17.0	5.85
17.6	7.93
19.1	8.27
20.20	3.47
20.7	2.90
21.5	3.37
23.6	2.69
24.4	4.50
26.7	52.20
27.1	35.49
28.2	8.74
28.9	4.31
29.9	2.62
31.4	2.99
34.4	1.28
35.8	3.54
37.6	0.57

La sal fumarato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ por lo menos en alrededor de 11.3° , alrededor de 24.0° , y alrededor de 28.2° .

FIG. 15 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal fumarato cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 24.0° . En un material esencialmente puro de la sal fumarato cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 19.

Tabla 19

Posición [$2\theta^\circ$]	Intensidad Relativa
6.1	6.43
7.7	5.40
11.4	53.62

11.9	33.37
14.2	8.03
16.5	6.70
18.3	13.86
19.0	6.68
20.7	10.02
21.3	7.02
22.8	24.68
24.0	100.00
28.3	33.26
32.7	6.35
36.0	3.28
38.5	6.02

La sal glicolato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ por lo menos en alrededor de 7.6° , alrededor de 10.7° , y alrededor de 24.0° .

FIG. 16 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal glicolato cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 7.6° . En un material esencialmente puro de la sal glicolato cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 20.

Tabla 20

Posición [$2\theta^\circ$]	Intensidad Relativa
4.8	6.23
7.6	100.00
10.3	68.06
10.7	70.69
15.3	36.51
18.2	24.25
18.7	27.26
19.9	2.66
21.2	17.11
24.0	96.62
24.4	18.44
28.8	47.57
30.3	7.43

32.5	4.42
33.3	7.49
34.3	5.21
36.3	7.37

La sal acetato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ por lo menos en alrededor de 6.2° , alrededor de 12.0° , y alrededor de 18.1° .

FIG. 17 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal acetato cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 6.2° . En un material esencialmente puro de la sal acetato cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 21.

Tabla 21

Posición [2θ]	Intensidad Relativa
6.2	100.00
10.2	23.29
12.0	71.59
18.1	31.27
21.1	20.29
24.2	14.92
25.2	23.03
27.3	13.30
29.1	12.95

La sal sulfato de Forma 1 cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ por lo menos en alrededor de 5.1° , alrededor de 7.8° , y alrededor de 23.0° .

FIG. 18 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal sulfato de Forma 1 cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 5.1° . En un material esencialmente puro de la sal sulfato de Forma 1

cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 22.

Tabla 22

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

La sal sulfato de Forma 2 cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por picos en el diagrama de difracción de rayos X observados en un ángulo de refracción 2θ por lo menos en alrededor de 7.8° , alrededor de 8.8° , y alrededor de 24.1° .

FIG. 18 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal sulfato de Forma 2 cristalina de base libre de sepiapterina. El pico más intenso en el diagrama de difracción de rayos X se observa en un ángulo de refracción 2θ de por lo menos alrededor de 8.8° . En un material esencialmente puro de la sal sulfato de Forma 2 cristalina de base libre de sepiapterina pueden observarse picos en ángulos de refracción 2θ , tal como se expone en la Tabla 23.

Tabla 23

Posición [2θ]	Intensidad Relativa
------------------------	---------------------

5.0	4.71
7.9	72.24
8.8	100.00
14.5	19.26
15.7	59.40
16.1	8.69
17.2	14.82
17.7	10.89
19.3	9.92
20.2	9.60
23.7	15.38
24.2	43.88
25.0	11.44
26.8	16.81
28.7	16.07
29.4	13.84
31.3	17.14
31.7	7.26
35.7	5.75

En el contexto de afirmar que la sal clorhidrato cristalina de base libre de sepiapterina exhibe un diagrama de difracción de rayos X como en FIG. 6, el término "esencialmente" significa que por lo menos los principales picos del diagrama ilustrado en FIG. 6, es decir, aquellos que tienen una intensidad de pico relativa de más de 20%, especialmente más de 30%, comparados con el pico más intenso en el diagrama, tienen que estar presentes.

Alternativamente, la sal clorhidrato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra un pico endotérmico a 225.9° C.

En una modalidad preferida, la sal clorhidrato cristalina esencialmente pura de base libre de sepiapterina muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en FIG. 6.

En otra modalidad preferida, la sal clorhidrato cristalina de base libre de sepiapterina muestra el diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en FIG. 6, en el cual las intensidades de pico relativas de cada pico no se desvían en más de 10% de las intensidades de pico relativas en el diagrama mostrado en FIG. 6, especialmente un diagrama de difracción de rayos X al mostrado en FIG. 6.

En el contexto de afirmar que las formas de sal cristalinas de base libre de sepiapterina, tales como la sal metanosulfonato de Forma 1 cristalina, la sal metanosulfonato de Forma 2 cristalina, la sal metanosulfonato de Forma 3 cristalina, la sal nicotinato cristalina, la sal p-toluenosulfonato cristalina, la sal bencenosulfonato cristalina, la sal fosfato cristalina, la sal malonato cristalina, la sal L-tartrato cristalina, la sal gentisato cristalina, la sal fumarato cristalina, la sal glicolato cristalina, la sal acetato cristalina, la sal sulfato de Forma 1 cristalina, y la sal sulfato de Forma 2 cristalina, exhibe un diagrama de difracción de rayos X tal como esencialmente en FIGS. 7-18, respectivamente, el término "esencialmente" significa que por lo menos los principales picos del diagrama ilustrado en FIGS. 7-18, es decir, aquellos que tienen una intensidad de pico relativa de más de 20%, especialmente más de 30%, comparados con el pico más intenso en el diagrama, tienen que estar presentes.

En modalidades preferidas, la sal clorhidrato cristalina esencialmente pura de base libre de sepiapterina muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en FIG. 6.

En otra modalidad preferida, la sal metanosulfonato de Forma 1 cristalina, la sal metanosulfonato de Forma 2 cristalina, la sal metanosulfonato de Forma 3 cristalina, la sal nicotinato cristalina, la sal p-toluenosulfonato cristalina, la sal bencenosulfonato cristalina, la sal fosfato cristalina, la sal malonato cristalina, la sal L-tartrato cristalina, la sal gentisato cristalina, la sal fumarato cristalina, la sal glicolato cristalina, la sal acetato cristalina, sal sulfato de Forma 1 cristalina, y la sal sulfato de Forma 2 cristalina de base libre de sepiapterina muestra diagramas de difracción de rayos X del tipo mostrado en FIGS. 7-18, en el cual las intensidades de pico relativas de cada pico no se desvían en más de 10% de las intensidades de pico relativas en el diagrama mostrado en FIGS. 7-18, especialmente un diagrama de difracción de rayos X idéntico al mostrado en FIGS. 7-18, respectivamente.

Alternativamente, la sal metanosulfonato de Forma 1 cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra dos picos endotérmicos a 186.0° C y 229.1° C;

la sal metanosulfonato de Forma 2 cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra tres picos endotérmicos a 75.5° C, 182.6° C, y 234.9° C;

la sal metanosulfonato de Forma 3 cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra dos picos endotérmicos a 195.1° C y 240.1° C;

la sal nicotinato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra un pico endotérmico a 221.9° C;

la sal p-toluenosulfonato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra tres picos endotérmicos a 77.2° C, 202.4° C y 260.2° C;

la sal bencenosulfonato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra dos picos endotérmicos a 202.3° C y 265.5° C;

la sal fosfato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra tres picos endotérmicos a 125.9° C, 152.1° C, y 157.6° C;

la sal malonato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra un fenómeno de fusión a 115.8° C;

la sal L-tartrato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra dos picos endotérmicos a 97.2° C y 160.6° C;

la sal gentisato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra tres picos endotérmicos a 70.5° C, 128.2° C, y 184.7° C;

la sal fumarato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra dos picos endotérmicos a 114.3° C y 229.7° C;

la sal glicolato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra dos picos endotérmicos a 133.9° C y 147.7° C;

la sal acetato cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra dos picos endotérmicos a 146.1° C y 175.4° C; y

la sal sulfato de Forma 1 cristalina de base libre de sepiapterina se caracteriza por una curva DSC que muestra tres picos endotérmicos a 94.5° C, 158.3° C, y 209.9° C.

En cualquiera de la modalidades citadas anteriormente, la base libre de sepiapterina cristalina o una forma polimorfa cristalina de una sal de sepiapterina puede ocurrir como un anhidrato (v.g., sin tener agua ligada o solvente o hidratación o solvatación) o como un hidrato, un hidrato parcial (v.g., hemihidrato, sesquihidrato, y similares), como un dihidrato, un trihidrato, o similares, en donde la forma cristalina liga un agua de hidratación o una molécula de solvente asociada con la forma cristalina de sepiapterina o su sal. En una modalidad, la Forma B de sepiapterina cristalina ocurre como un anhidrato. En una modalidad, la Forma C de sepiapterina cristalina ocurre como un monohidrato o como un sesquihidrato. En una modalidad, la Forma D de sepiapterina cristalina ocurre como un monohidrato o como un sesquihidrato. En una modalidad, la Forma F de sepiapterina cristalina ocurre como un monohidrato o como un hemihidrato. En una modalidad, la Forma G de sepiapterina cristalina ocurre como un anhidrato.

En una modalidad, la invención provee un método para preparar la Forma D cristalina de sepiapterina. El método comprende preparar una suspensión de sepiapterina en un líquido, en donde el líquido es agua, acetona/agua, isopropanol/acetato de isopropilo, o tetrahidrofurano/n-hexano, y aislar la Forma D de sepiapterina de la suspensión. Preferiblemente, el líquido es agua. La Forma D de sepiapterina puede aislarse usando cualquier método de separación apropiado, por ejemplo, por centrifugación o por filtración. Preferiblemente, la Forma D de sepiapterina se aísla por filtración. Típicamente, la Forma D de sepiapterina se libera adicionalmente del solvente (v.g., agua) secando a temperatura ambiente.

En una modalidad, la invención proporciona un método para preparar la Forma F cristalina de sepiapterina. El método comprende preparar una suspensión de sepiapterina en un solvente, en donde el solvente es agua, acetona/agua, isopropanol/acetato de isopropilo, o tetrahidrofurano/n-hexano, y aislar la Forma D de sepiapterina de la suspensión. Preferiblemente, el solvente es agua. La Forma D de sepiapterina puede aislarse usando cualquier método de separación apropiado, por ejemplo, por centrifugación o por filtración. Preferiblemente, la Forma D de sepiapterina se aísla por filtración. La Forma D de sepiapterina se convierte entonces en la Forma F típicamente, calentando a 40-60° C durante 0.5-10 horas. El calentamiento puede ser o

bien a presión atmosférica o bajo vacío. Preferiblemente el calentamiento se realiza bajo vacío.

La sepiapterina puede servir como un medicamento terapéutico útil para enfermedades asociadas con niveles de BH4 intracelulares bajos o con la disfunción de varias rutas metabólicas dependientes de BH4 que incluyen, pero sin limitarse a, deficiencia primaria de tetrahidrobiopterina, deficiencia de GTPCH, deficiencia de 6-piruvil-tetrahidropterina sintasa (PTPS), deficiencia de DHPR, deficiencia de sepiapterina reductasa, distonía sensible a la dopamina, síndrome de Segawa, deficiencia de tirosina hidroxilasa, fenilceturia, deficiencia de DNAJC12, enfermedad de Parkinson, depresión debida a la enfermedad de Parkinson, impulsividad en pacientes con Parkinson, depresión mayor, espectro de autismo, ADHD, esquizofrenia, trastorno bipolar, isquemia cerebral, síndrome de las piernas inquietas, trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad, agresión en la enfermedad de Alzheimer, trastornos cerebrovasculares, espasmo luego de una hemorragia subaracnoidea, miocarditis, vasoespasma coronario, hipertrofia cardíaca, arterioesclerosis, hipertensión, trombosis, infecciones, choque endotóxico, cirrosis hepática, estenosis hipertrófica del píloro, lesión de la mucosa gástrica, hipertensión pulmonar, disfunción renal, impotencia, e hipoglicemia. Por consiguiente, las diferentes formas de sepiapterina de acuerdo con la presente invención pueden administrarse a un paciente en una cantidad efectiva para obtener un tratamiento o mejoría de la enfermedad, trastorno o afección.

La presente invención provee además una composición farmacéutica que comprende una base libre de sepiapterina cristalina o una forma polimorfa cristalina de una sal de sepiapterina como se describe más arriba y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva, v.g., una cantidad terapéuticamente efectiva, que incluye una cantidad profilácticamente efectiva, de uno o más de los compuestos ya mencionados, o sus sales, de la presente invención.

El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser cualquiera de los usados convencionalmente y se limita únicamente por consideraciones químico-físicas, tales como solubilidad y falta de reactividad con el compuesto, y por la vía de administración.

Se entenderá por un experto en la materia que, además de las siguientes composiciones farmacéuticas descritas, los compuestos de la presente invención pueden formularse como complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de ciclodextrina, o liposomas.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables descritos aquí, por ejemplo, vehículos, coadyuvantes, excipientes, o diluyentes, son bien conocidos por los expertos en el arte y se encuentran fácilmente a disposición del público. Se prefiere que el vehículo farmacéuticamente aceptable sea uno químicamente inerte a los compuestos activos y uno que no posea efectos secundarios perjudiciales o toxicidad bajo las condiciones de uso.

La elección del vehículo se determinará en parte por el agente activo particular, así como por el método particular usado para administrar la composición. En consecuencia, existe una amplia variedad de formulaciones apropiadas de la composición farmacéutica de la presente invención. Las siguientes formulaciones para administración oral, en aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, rectal, y vaginal son simplemente ejemplares y no son, en ningún modo, limitantes.

La base libre de sepiapterina cristalina o una forma polimorfa cristalina de una sal de sepiapterina puede usarse en la preparación de formulaciones líquidas, tales como en la forma de una solución, suspensión, o emulsión. Formulaciones apropiadas para administración oral pueden estar conformadas por (a) cápsulas, bolsitas (*sachets*), comprimidos, pastillas para chupar, y pastillas para la garganta, cada uno conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como sólidos o gránulos; (b) polvos; (c) soluciones líquidas, tales como una cantidad efectiva del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina, o jugo de naranja; (d) suspensiones en un líquido adecuado; y (e) emulsiones apropiadas. Se prefieren presentaciones farmacéuticas orales sólidas tales como presentaciones farmacéuticas en cápsulas, presentaciones farmacéuticas en comprimidos, y presentaciones farmacéuticas en polvo. Las presentaciones farmacéuticas en cápsulas pueden ser del tipo de gelatina con capa dura o blanda ordinaria que contiene, por ejemplo, surfactantes, lubricantes, y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, y almidón de maíz. Las

presentaciones farmacéuticas en comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico, celulosa microcristalina, acacia, gelatina, goma de guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes amortiguadores, agentes desagregantes, agentes humectantes, preservantes, agentes saborizantes, y vehículos farmacológicamente compatibles. Las presentaciones farmacéuticas en pastillas para chupar pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, emulsiones, geles, y similares, que contienen, además del ingrediente activo, vehículos como los conocidos en el estado de la tecnología.

Formulaciones apropiadas para administración oral y/o parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas, soluciones inyectables estériles isotónicas, las cuales pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos, y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, y preservantes. El compuesto puede administrarse en un diluyente fisiológicamente aceptable en un vehículo farmacéutico, tal como un líquido estéril o mezcla de líquidos, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol, tal como etanol, alcohol bencílico, o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilén glicol o polietilén glicol y otros polietilén alcoholes, cetales de glicerina, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tales como poli(etilén glicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster o glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un surfactante farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión, tales como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros coadyuvantes farmacéuticos.

Aceites, que pueden usarse en formulaciones parenterales incluyen petróleo, aceites animales, vegetales, o sintéticos. Ejemplos específicos de aceites incluyen

aceite de maní, fríjol de soya, ajonjolí, semilla de algodón, maíz, oliva, petrolato, y mineral. Ácidos grasos apropiados para uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico, y ácido isoesteárico. Oleato de etilo y miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos apropiados. Jabones apropiados para uso en formulaciones parenterales incluyen metal alcalino graso, amonio, y sales de trietanolamina, y detergentes apropiados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como halogenuros, por ejemplo, halogenuros de dimetil dialquil amonio, y halogenuros de alquil piridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, alquil, aril, y sulfonatos de olefina, alquil, olefina, éter, y sulfatos de monoglicéridos, y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros de polioxietileno-polipropileno, (d) detergentes anfotéricos tales como, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de 2-alquil-imidazolina amonio cuaternario, y (3) sus mezclas.

Las formulaciones parenterales contendrán típicamente desde alrededor de 0.5 a alrededor de 25% en peso de la base libre de sepiapterina cristalina o una forma polimorfa cristalina de una sal de sepiapterina en solución.

Preservantes apropiados y amortiguadores pueden usarse en tales formulaciones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener uno o más surfactantes no iónicos que tienen un balance hidrófilo-lipófilo (HLB - *hydrophilic-lipophilic balance*) de desde alrededor de 12 a alrededor de 17. La cantidad de surfactante en tales formulaciones varía desde alrededor de 5 a alrededor de 15% en peso. Surfactantes apropiados incluyen ésteres de ácido graso polietilén sorbitán, tales como sorbitán monooleato y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilén glicol. Las formulaciones parenterales pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o dosis múltiples, tales como ampollas y frasquitos, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse de polvos estériles, gránulos, y comprimidos de la clase descrita previamente.

La base libre de sepiapterina cristalina o una forma polimorfa cristalina de una sal de sepiapterina de la presente invención puede incorporarse en formulaciones inyectables. Los requisitos para vehículos farmacéuticos efectivos para composiciones inyectables son bien conocidos por los expertos en la materia. Véase *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa., Banker and Chalmers, eds., pages 238-250 (1982), y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4th ed., pages 622-630 (1986).

Formulaciones tópicas, incluyendo las que son útiles para liberación transdérmica del fármaco, son bien conocidas por los expertos en la materia y son apropiadas en el contexto de la invención para aplicación a la piel. Composiciones aplicadas tópicamente vienen por lo general en la forma de líquidos, cremas, pastas, lociones y geles. La administración tópica incluye la aplicación a la mucosa oral, conformada por la cavidad oral, el epitelio oral, el paladar, la mucosa gingival, y la mucosa nasal. En algunas modalidades, la composición contiene por lo menos una base libre de sepiapterina cristalina o una forma polimorfa cristalina de una sal de sepiapterina y un vehículo o excipiente apropiado. Puede contener asimismo otros componentes, tales como un antiirritante. El vehículo puede ser un líquido, un sólido un semisólido. En modalidades, la composición es una solución acuosa. Alternativamente, la composición puede ser una dispersión, emulsión, gel, loción o vehículo en crema para los diferentes componentes. En una modalidad, el vehículo principal es agua o un solvente biocompatible que es sustancialmente neutro o que se ha vuelto sustancialmente neutro. El vehículo líquido puede incluir otros materiales, tales como amortiguadores, alcoholes, glicerina, y aceites minerales con varios emulsionantes o agentes dispersantes como se conoce en el estado de la tecnología para obtener el pH, la consistencia y la viscosidad deseados. Es posible que las composiciones puedan producirse como sólidos, tales como polvos o gránulos. Los sólidos pueden aplicarse directamente o disolverse en agua o un solvente biocompatible antes del uso para formar una solución que es sustancialmente neutra o que se ha vuelto sustancialmente neutra y que puede aplicarse entonces al sitio objetivo (*the target site*). En modalidades de la invención, el vehículo para aplicación tópica a la piel puede incluir agua, soluciones amortiguadas, varios alcoholes, glicoles tales como glicerina, materiales

lípidos tales como ácidos grasos, aceites minerales, fosfoglicéridos, colágeno, gelatina y materiales a base de silicona.

Los compuestos de la presente invención, solos o en combinación con otros componentes apropiados, pueden incorporarse en formulaciones en aerosol para administrarse mediante inhalación. Estas formulaciones en aerosol pueden integrarse en propelentes aceptables presurizados, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares. También pueden formularse como productos farmacéuticos para preparaciones no presurizadas, tales como en un nebulizador o un atomizador.

Adicionalmente, la base libre de sepiapterina cristalina o una forma polimorfa cristalina de una sal de sepiapterina de la presente invención puede incorporarse en supositorios mezclándola con una variedad de bases, tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Formulaciones apropiadas para administración vaginal pueden presentarse como dispositivos intrauterinos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o fórmulas para aspersión que contienen, además del ingrediente activo, los vehículos conocidos en el estado de la tecnología por ser apropiados.

La base libre de sepiapterina cristalina o una forma polimorfa cristalina de una sal de sepiapterina puede usarse en cualquier dosis apropiada. Dosis adecuadas y regímenes posológicos pueden determinarse por técnicas convencionales de averiguación de intervalos. Generalmente el tratamiento se inicia con posologías pequeñas, las cuales son menores que la dosis óptima. Posteriormente, se aumenta la posología en pequeños incrementos hasta alcanzar un efecto óptimo de acuerdo con las circunstancias. Por conveniencia, la posología diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si se desea. En dosis apropiadas y con la administración adecuada de ciertos compuestos, la presente invención permite una amplia gama de respuestas. Normalmente, las posologías varían desde alrededor de 0.001 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal del paciente bajo tratamiento/día. Por ejemplo, en modalidades, la base libre de sepiapterina cristalina o una forma polimorfa cristalina de una sal de sepiapterina se puede administrar desde alrededor de 100 mg/kg a alrededor de 300 mg/kg, desde alrededor de 120 mg/kg a alrededor de 280 mg/kg, desde alrededor de 140 mg/kg a alrededor de 260 mg/kg, desde alrededor de 150 mg/kg a alrededor de 250 mg/kg, desde alrededor de 160 mg/kg a alrededor de 240

mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

En algunas modalidades, la base libre de sepiapterina cristalina o una forma polimorfa cristalina de una sal de sepiapterina puede formularse en presentaciones farmacéuticas orales sólidas unitarias tales como cápsulas o comprimidos. En estas modalidades, cada presentación farmacéutica oral sólida unitaria puede comprender cualquier cantidad apropiada de la base libre de sepiapterina cristalina o una forma polimorfa cristalina de una sal de sepiapterina. Por ejemplo, cada presentación farmacéutica oral sólida puede comprender alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 175 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 225 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 275 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 325 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 375 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 425 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 475 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 525 mg, alrededor de 550 mg, alrededor de 575 mg, alrededor de 600 mg, alrededor de 625 mg, alrededor de 650 mg, alrededor de 675 mg, alrededor de 700 mg, alrededor de 725 mg, alrededor de 750 mg, alrededor de 775 mg, alrededor de 800 mg, alrededor de 825 mg, alrededor de 850 mg, alrededor de 875 mg, alrededor de 900 mg, alrededor de 925 mg, alrededor de 950 mg, alrededor de 975 mg, alrededor de 1000 mg, alrededor de 2000 mg, alrededor de 3000 mg, alrededor de 4000 mg, alrededor de 5000 mg, y similares.

Los siguientes ejemplos ilustran con mayor detalle la invención, pero, naturalmente, no deben interpretarse como limitantes – en alguna forma – de su ámbito.

Abreviaturas: MeOH - metanol; DMSO – sulfóxido de dimetilo; EtOAc – acetato de etilo; DMAc - dimetilacetamida; THF - tetrahidrofurano; NMP - N-metilpirrolidona.

Para el análisis de difracción de rayos X en cristales, se utilizó un difractómetro de rayos X en cristales PANalytical Empyrean. Los parámetros son los siguientes:

Parámetros XRD

Parámetro	Valor
-----------	-------

Longitud de onda de los rayos X	Cu, $\text{K}\alpha$, $\text{K}\alpha_1$ (Å): 1.540598, $\text{K}\alpha_2$ (Å): 1.544426 Índice de intensidad $\text{K}\alpha_2/\text{K}\alpha_1$: 0:50
Ajuste del tubo de rayos X	45 kV, 40 mA
Ventana de divergencia	Automática
Modo de barrido	Continuo
Intervalo de barrido ($^\circ 2\theta$)	$3^\circ \sim 40^\circ$
Tiempo de paso de barrido (s)	17.8
Tiempo de análisis (s)	5 min 30 s

Se realizó DSC usando un TA Q200/Q2000 DSC de TA Instruments. Los parámetros usados son los siguientes:

Parámetros	DSC
Método	Ramp
Cápsula de muestra	Aluminio, ondulado
Temperatura	25 °C – temperatura deseada
Velocidad de calentamiento	10 °C/min
Gas de purga	N ₂

EJEMPLOS

Aunque aquí se han ilustrado y descrito ciertas características de la invención, muchas modificaciones, sustituciones, variaciones, y equivalentes se les ocurrirán a los expertos en la materia. Por lo tanto, hay que entender que las reivindicaciones incluidas al final pretenden cubrir todas aquellas modificaciones y cambios en la medida en que caigan dentro del espíritu de la invención. Como tales, los siguientes ejemplos se proveen para enseñar varios aspectos de la presente invención. Estos ejemplos representan modalidades individuales de los aspectos de esta invención y un experto en la materia reconocerá que pueden generarse ejemplos adicionales con el fin de enseñar igualmente los aspectos de la presente invención.

EJEMPLO 1

Este ejemplo muestra una preparación de la Forma B cristalina de base libre de sepiapterina de acuerdo con una modalidad de la invención.

73.2 mg de material de partida sepiapterina se pesaron en un frasquito de vidrio de 20 mL. Se agregaron 2.5 mL de N-metil pirrolidona (NMP) para disolver el material de partida. La solución se filtró en un nuevo frasquito. Se agregaron gradualmente 17 mL de acetonitrilo (ACN), con la mezcla agitándose a temperatura ambiente (RT) con una velocidad de ~1000 rpm. La suspensión se agitó a RT durante 2 horas. El precipitado resultante se aisló por centrifugación y se secó en vacío a RT durante 3 horas para obtener la Forma B cristalina de base libre de sepiapterina.

EJEMPLO 2

Este ejemplo muestra una preparación de la Forma C cristalina de base libre de sepiapterina de acuerdo con una modalidad de la invención.

100.4 mg de material de partida sepiapterina se pesaron en un frasquito de vidrio de 20 mL. Se agregaron 2 mL de ACN para formar una suspensión, la cual se agitó a 50° C con una velocidad de ~1000 rpm. Los sólidos resultantes se aislaron por centrifugación durante 2 minutos a través de un filtro de centrifugación de tamaño de poro de 0.25 μm y secando a RT durante aproximadamente 12 horas para obtener la Forma C cristalina de base libre de sepiapterina.

EJEMPLO 3

Este ejemplo muestra una preparación de la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de acuerdo con una modalidad de la invención.

Se pesaron 200.1 mg de material de partida sepiapterina en un frasquito de vidrio de 20 mL. Se agregaron 5 mL de H₂O para formar una suspensión para formar una suspensión, la cual se agitó a 50° C con una velocidad de ~1000 rpm. Los sólidos resultantes se aislaron por centrifugación durante 2 minutos a través de un filtro de centrifugación con un tamaño de poro de 0.25 μm . Una mitad de los sólidos recolectados se secaron a RT durante aproximadamente 12 horas a presión atmosférica para obtener la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina.

EJEMPLO 4

Este ejemplo muestra una preparación de la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de acuerdo con una modalidad de la invención. La otra mitad de los sólidos recolectados del Ejemplo 3 se secaron bajo vacío a 50° C durante 0.5 hora para obtener la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina.

EJEMPLO 5

Este ejemplo muestra una preparación de la Forma G cristalina de base libre de sepiapterina de acuerdo con una modalidad de la invención. La Forma G cristalina de base libre de sepiapterina se preparó calentando una muestra de la Forma F cristalina preparada como se indica en el Ejemplo 4 a 120°C bajo un flujo de N₂.

EJEMPLO 6

Este ejemplo muestra una preparación de la sal clorhidrato cristalina de base libre de sepiapterina de acuerdo con una modalidad de la invención.

Se pesaron 120.4 mg de base libre de sepiapterina en un frasquito de vidrio de 20 mL. Se agregaron 0.8 mL de acetona/H₂O (9:1, v/v) y 42 µl de HCl concentrado (37.5%), y la suspensión resultante se agitó a RT a una velocidad de ~1000 rpm durante 5 días. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración al vacío y se secaron en vacío a RT durante 3 horas.

Los sólidos obtenidos, citados anteriormente, se dispersaron en 3 mL de acetona/ H₂O (9:1, v/v). se agregaron 5.5 µl de HCl concentrado (37.5%) y la suspensión se agitó a RT a una velocidad de ~1000 rpm durante 6 días, luego de los cuales los sólidos se aislaron mediante filtración al vacío y se secaron en vacío a RT de un día para otro para obtener la sal clorhidrato cristalina de base libre de sepiapterina.

EJEMPLO 7

Este ejemplo muestra una preparación de la sal metanosulfonato de Forma 3 cristalina de base libre de sepiapterina de acuerdo con una modalidad de la invención.

Se pesaron 51.7 mg de ácido metanosulfónico en un frasquito de vidrio de 20 mL. Se agregaron 5 mL de MeOH al frasquito. Se pesaron 120.7 mg de base libre de

sepiapterina en el frasquito. La suspensión resultante se agitó a RT a una velocidad de ~1000 rpm durante 5 días, luego de los cuales se agregaron 20 µL de ácido metanosulfónico al frasquito. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente (RT) a una velocidad de ~1000 rpm durante 1 día. A continuación, los sólidos se aislaron mediante filtración al vacío y se secaron bajo vacío a RT de un día para otro. Los sólidos secados se dispersaron en 3 mL de MeOH y se agitaron a RT a una velocidad de ~1000 rpm durante 1 día. Los sólidos se aislaron mediante filtración al vacío y se secaron bajo vacío a RT de un día para otro para obtener la sal metanosulfonato de la Forma 3 cristalina de base libre de sepiapterina.

EJEMPLO 8

Este ejemplo muestra una preparación de la sal nicotinato cristalina de base libre de sepiapterina de acuerdo con una modalidad de la invención.

Se pesaron 119.5 mg de base libre en un frasquito de vidrio de 20 mL. Se agregaron 10 mL de MeOH al frasquito. Se pesaron 100.1 mg de ácido nicotínico dentro del frasquito. La suspensión resultante se agitó a RT a una velocidad de ~1 000 rpm durante 7 horas, luego de las cuales se aislaron los sólidos obtenidos mediante filtración al vacío y se secaron a RT durante 3 horas para obtener la sal nicotinato cristalina de base libre de sepiapterina.

EJEMPLO 9

Este ejemplo muestra una preparación de las formas de sal cristalina de base libre de sepiapterina de acuerdo con una modalidad de la invención.

La sal sulfato de Forma 1 cristalina se obtuvo preparando una suspensión de (*slurrying*) cantidades equimolares del material de partida y H₂SO₄ en acetona/H₂O (9:1, v/v).

La sal sulfato de Forma 2 cristalina se obtuvo preparando una suspensión de cantidades equimolares del material de partida y H₂SO₄ en THF/DMAc (9:1, v/v).

La sal p-toluenosulfonato cristalina se obtuvo preparando una suspensión de cantidades equimolares del material de partida y ácido p-tolueno sulfónico en metanol.

La sal metanosulfonato de Forma 1 cristalina se obtuvo preparando una suspensión de cantidades equimolares del material de partida y ácido metano sulfónico en metanol.

La sal metanosulfonato de Forma 2 cristalina se obtuvo preparando una suspensión de cantidades equimolares del material de partida y ácido metano sulfónico en acetona/H₂O (9:1, v/v).

La sal bencenosulfonato cristalina se obtuvo preparando una suspensión de cantidades equimolares del material de partida y ácido benceno sulfónico en metanol.

La sal fosfato cristalina se obtuvo preparando una suspensión de cantidades equimolares del material de partida y H₃PO₄ en acetona/H₂O (9:1, v/v).

La sal malonato cristalina se obtuvo preparando una suspensión del material de partida y ácido malónico (relación molar de ácido/base libre alrededor de 5:1) en acetona/H₂O (9:1, v/v).

La sal L-tartrato cristalina se obtuvo preparando una suspensión del material de partida y ácido gentísico (relación molar de ácido/base libre alrededor de 4:1) en acetona/H₂O (9:1, v/v).

La sal genticato cristalina se obtuvo preparando una suspensión del material de partida y ácido L-tartárico (relación molar de ácido/base libre alrededor de 5:1) en acetona/H₂O (9:1, v/v).

La sal fumarato cristalina se obtuvo preparando una suspensión del material de partida y ácido fumárico (relación molar de ácido/base libre alrededor de 5:1) en acetona/H₂O (9:1, v/v).

La sal glicolato cristalina se obtuvo preparando una suspensión del material de partida y ácido glicólico (relación molar de ácido/base libre alrededor de 4:1) en acetona/H₂O (9:1, v/v).

La sal acetato cristalina se obtuvo preparando una suspensión del material de partida y ácido acético (relación molar de ácido/base libre alrededor de 5:1) en acetona/H₂O (9:1, v/v).

EJEMPLO 10

Este ejemplo muestra la caracterización de la sepiapterina de partida usada en la preparación de los polimorfos cristalinos A, B, C, D, E, F, y G de base libre de sepiapterina y de las formas polimorfas cristalinas de sepiapterina descritas aquí.

Se obtuvo en el comercio una muestra de base libre de sepiapterina. La DSC mostró dos picos endotérmicos a 82.8 ° C y 179.8° C. La muestra de sepiapterina contenía partículas con un tamaño promedio de partícula de más de 100 µm. El patrón XRD se determinó antes y después de la molienda para reducir el tamaño de partícula de modo que pasara por un tamiz de malla 140 (*140 mesh screen*). Los patrones XRD tanto antes como después de la molienda se muestran en Figura 19. Este polimorfo de base libre de sepiapterina se designa aquí como Forma A.

EJEMPLO 11

Este ejemplo muestra los resultados de estudios de estabilidad llevados a cabo en el material de partida sepiapterina (Forma A), la Forma D polimorfa cristalina, y la Forma F polimorfa cristalina a temperaturas entre la temperatura ambiente (RT), 35° C, y 50° C.

La pureza de las muestras iniciales se determinó mediante HPLC y se descubrió ser la siguiente: Forma A = 99.3 % de área, Forma F = 99.7 % de área, Forma D = 99.1 % de área, en donde % de área se refiere al área bajo la curva del pico de sepiapterina comparada con el área total bajo todos los picos.

Las muestras de Forma A y F se pusieron en cámaras con gel de sílice para eliminar el agua (se midió la humedad relativa que resultó ser ~10%RH) a diferentes temperaturas. Las muestras de Forma D se pusieron en cámaras con agua (se calculó que la humedad relativa era ~100%RH) a diferentes temperaturas.

Las purezas HPLC y los patrones XRD se obtuvieron para cada una de las muestras de las Formas A/F/D almacenadas a diferentes temperaturas. Los resultados después de 1 semana y 4 semanas de almacenamiento se exponen en las Tablas 22 y 23, respectivamente.

Tabla 24. Almacenamiento después de 1 semana

Muestra	Humedad	RT (Temperatura Ambiente)			35° C			50° C		
		Pureza (% de área)	% de la inicial	Cambio de forma	Pureza (% de área)	% de la inicial	Cambio de forma	Pureza (% de área)	% de la inicial	Cambio de forma
Forma A	10% RH	98.8	99.5	No	98.0	98.6	No	95.2	95.8	No
Forma F	10% RH	99.4	99.7	No	99.4	99.7	No	99.2	99.4	No
Forma D	100% RH	99.0	99.9	No	98.8	99.7	No	98.5	99.3	No

Tabla 25 Almacenamiento después de 4 semanas

Muestra	Humedad	RT (Temperatura Ambiente)			35° C			50° C		
		Pureza (% de área)	% de la inicial	Cambio de forma	Pureza (% de área)	% de la inicial	Cambio de forma	Pureza (% de área)	% de la inicial	Cambio de forma
Forma A	10% RH	98.2	98.8	No	96.1	96.7	No	88.5	89.1	No
	10% RH	99.5	99.8	No	94.4	99.7	No	98.9	99.1	No
Forma F										
Forma D	100% RH	98.9	99.8	No	98.7	99.6	No	97.7	98.5	No

Como se desprende claramente de los resultados expuestos en las Tablas 24 y 25, ninguna de las muestras exhibió un cambio significativo en la estructura cristalina como se observó por XPD. La Forma A exhibió una estabilidad significativamente menor determinada por HPLC. Después de un almacenamiento durante 4 semanas a 50° C, la pureza de la Forma A, medida por HPLC, fue de 89.1% comparada con la pureza inicial. Las purezas de las Formas F y D fueron de 99.1% y 98.5%, respectivamente, comparadas con la pureza inicial.

EJEMPLO 12

Este ejemplo muestra la estabilidad de los polimorfos D y F de base libre de sepiapterina al almacenamiento.

Se almacenaron muestras las Formas D, F, y A polimorfos de base libre de sepiapterina a temperatura ambiente (RT), 35° C, y 50° C. Las muestras se analizaron mediante HPLC en intervalos de 1 semana y 4 semanas. Los parámetros HPLC fueron los siguientes:

Parámetros	Solubilidad		Estabilidad (pureza)	
Columna	Inertsil ODS-3, 4.6 x 250 mm, 5 µm			
Fase móvil	A:20 mM K ₂ HPO ₄ -KH ₂ PO ₄ amortiguador (pH 7.0) : ACN (98:2)			
	B: 20 mM K ₂ HPO ₄ -KH ₂ PO ₄ amortiguador (pH 7.0) : ACN (50:50)			
Tabla de gradientes	Tiempo (min)	%B	Tiempo (min)	%B
	0.0	0	0.0	0
	3.0	0	5.0	0
	10.0	100	25.0	100
	10.1	0	25.1	0
	12.0	0	35.0	0
Tiempo de corrida	12.0 min		35.0 min	
Tiempo de equilibrado	0.0 min			
Caudal	1.0 mL/min			
Volumen de inyección	5 µL			
Longitud de onda del detector	UV a 280 nm			
Temperatura de la columna	40 °C			
Temperatura del inyector	RT			
Diluyente	H ₂ O			

Los resultados para los polimorfos A, F, y D de base libre de sepiapterina se exponen en las Tablas 26-28.

Tabla 26: Polimorfo A

#	RRT	Inicial	RT/10%RH		35°C/10%RH		50 °C/10%RH	
			1 semana	4 semanas	1 semana	4 semanas	1 semana	4 semanas
Impureza	0.62	0.08	0.16	0.37	0.24	1.03	0.68	2.59
Impureza	0.89	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.06
Impureza	0.95	0.42	0.77	1.29	1.36	2.70	3.48	7.67
Sepiapterina	1.00	99.33	98.80	98.18	97.97	96.06	95.15	88.49
Impureza	1.06	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.45	<0.05
Impureza	1.08	<0.05	0.11	<0.05	0.28	<0.05	0.08	0.85
Impureza	1.17	0.17	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.17
Impureza	1.21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.06
Impureza	1.25	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.11

Tabla 27: Polimorfo F

#	RRT	Inicial	RT/10%RH		35°C/10%RH		50 °C/10%RH	
			1 semana	4 semanas	1 semana	4 semanas	1 semana	4 semanas
Impureza	0.60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.12
Impureza	0.95	0.09	0.29	0.30	0.35	0.42	0.58	0.86
Sepiapterina	1.00	99.74	99.42	99.54	98.43	99.43	99.15	98.85
Impureza	1.08	<0.05	0.14	<0.05	0.06	<0.05	0.11	<0.05
Impureza	1.17	0.17	0.16	0.16	0.15	0.15	0.15	0.17

Tabla 28: Polimorfo D

#	RRT*	Inicial	RT/10%RH		35°C/10%RH		50 °C/10%RH	
			1 semana	4 semanas	1 semana	4 semanas	1 semana	4 semanas
Impureza	0.62	<0.05	<0.05	0.09	<0.05	0.09	0.08	0.14
Impureza	0.95	0.69	0.83	0.81	0.86	1.04	1.05	20.3
Sepiapterina	1.00	99.14	99.01	98.92	98.83	98.70	98.45	97.65
Impureza	1.08	<0.05	<0.05	<0.05	0.14	<0.05	0.26	<0.05
Impureza	1.17	0.17	0.16	0.17	0.17	0.17	0.16	0.18

* - Tiempo de retención relativa (*Relative retention time*)

Tal como se desprende de los resultados expuestos en las Tablas 26-28, los polimorfos D y F de base libre de sepiapterina exhibieron una estabilidad significativamente mayor que el polimorfo A. La cantidad de sepiapterina en el polimorfo A decreció de 99.33% a 88.49% luego del almacenamiento durante 4 semanas a 50°C/10% RH (humedad relativa). La cantidad de sepiapterina en el polimorfo D decreció de 99.14% a 97.65% luego del almacenamiento durante 4 semanas a 50 /100% RH. La cantidad de sepiapterina en el polimorfo F decreció de 99.74% a 98.85% luego del almacenamiento durante 4 semanas a 50°C/10% RH.

EJEMPLO 13

Este ejemplo muestra una preparación de la Forma E cristalina de base libre de sepiapterina.

Se pesaron 100.6 mg del material de partida en un frasquito de vidrio (*vial*) de 3 mL. Se agregó 1 mL de MeOH para formar una suspensión. La muestra se agitó a RT

con una velocidad de ~1000 rpm. Los sólidos resultantes se aislaron por centrifugación luego de 3 días y se secaron a RT de un día para otro.

Otras Modalidades

El uso de los términos "un" y "una" y "el/los/la/las" y "por lo menos uno/una" y referentes similares en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones siguientes) tienen que interpretarse para cubrir el singular y el plural, salvo que aquí se indique lo contrario o se contradiga claramente por el contexto. El uso del término "por lo menos uno/una", seguido por un listado de uno o más rubros (por ejemplo, "por lo menos uno de A y B"), tiene que interpretarse para significar un rubro seleccionado de los rubros enumerados (A o B) o cualquier combinación de dos o más de los rubros enumerados (A y B), salvo que aquí se indique lo contrario o se contradiga claramente por el contexto. Los términos "comprendiendo/que comprende," "teniendo/que tiene," "incluyendo/que incluye," y "conteniendo/que contiene" tienen que interpretarse como términos de extremo abierto (es decir, significando "que incluye, pero sin limitación,") salvo que se indique lo contrario. La enumeración de intervalos de valores indicados aquí pretende simplemente servir como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que caiga dentro del intervalo, a menos que aquí se indique lo contrario, y cada valor separado se incorpora en el capítulo descriptivo como si se enumerara individualmente aquí. Todos los métodos descritos aquí pueden llevarse a cabo en cualquier orden apropiado a menos que aquí se indique lo contrario o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (v.g., "tales como") provistos aquí, pretende simplemente ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación al ámbito de la invención, a menos que se reivindique lo contrario. Ninguna expresión en el capítulo descriptivo debe interpretarse que indica algún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

Aquí se describen modalidades preferidas de esta invención, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Variaciones de esas modalidades preferidas pueden hacerse evidentes a los expertos en la materia al leer la

descripción que antecede. Los inventores esperan que profesionales especializados empleen tales variaciones según lo consideren apropiado, y los inventores pretenden que la invención se ponga en práctica en forma distinta a lo descrito específicamente aquí. En consecuencia, esta invención comprende todas las modificaciones y equivalentes del asunto relacionado en las reivindicaciones incluidas al final, en la medida permitida por la ley vigente. Más aún, cualquier combinación de los elementos ya descritos, en todas sus variaciones posibles, está comprendida por la invención salvo que aquí se indique lo contrario o se contradiga claramente por el contexto.