

SALES DE SEPIAPTERINA FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

Antecedentes de la invención

5 La deficiencia primaria de tetrahidrobiopterina (PBD) es causada por la deficiencia de GTP ciclohidrolasa I (GTP-CH), 6-piruvil-tetrahidropterina sintasa (PTPS) o sepiapterina reductasa (SR) que deterioran la biosíntesis de tetrahidrobiopterina (BH4) o por defectos en el reciclaje de BH4 (deficiencia de pterin-4a-carbinolamina deshidratasa (PCD) o dihidropteridina reductasa (DHPR)). La PBD representa del 1
10 al 3 % de todos los casos de hiperfenilalaninemia (HPA), y prácticamente todos los casos restantes se deben a deficiencia de fenilalanina hidroxilasa.

BH4 es un cofactor esencial para la fenilalanina hidroxilasa, tirosina hidroxilasa, triptófano hidroxilasa, gliceriléter oxigenasa de ácido graso y óxido nítrico (NO)
15 sintasa.

En PBD, la hidroxilación alterada de fenilalanina (Phe) a tirosina (Tyr) da como resultado HPA. La síntesis reducida de Tyr y las actividades deterioradas de Tyr y triptófano hidroxilasas dan como resultado una formación reducida de
20 neurotransmisores y los consiguientes déficits neuromotores.

Fenotípicamente, la deficiencia de BH4 se presenta con HPA y deficiencia de los precursores de neurotransmisores, L-dopa y 5-hidroxitriptófano, y por lo tanto puede detectarse mediante programas de cribado que miden Phe para detectar la
25 deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (con la excepción de los pacientes con deficiencia de SR que tienen concentraciones normales de Phe).

El tratamiento actual de la deficiencia de BH4 consiste en reducir las concentraciones de Phe en sangre ya sea mediante la administración oral de BH4

(en deficiencia de GTP-CH y PTPS) y/o una dieta baja en Phe (principalmente en deficiencia de DHPR) y la administración de los precursores de neurotransmisores L- dopa y 5-hidroxitriptófano (5HTP).

- 5 Los informes de seguimiento a largo plazo de pacientes con deficiencia de BH4 son escasos. Las estrategias terapéuticas varían según el médico tratante y la clínica, están lejos de la evidencia basada en la clínica e incluyen agentes farmacológicos ninguno de los cuales tiene aprobación de comercialización para esta indicación. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevas terapias para la deficiencia de BH4.

10

Resumen de la invención

- La presente invención presenta nuevas sales farmacéuticas de sepiapterina que exhiben propiedades físicas mejoradas. En particular, la invención presenta sales
15 de sepiapterina con estabilidad mejorada, tales como nicotinato, fosfato, tartrato, fumarato o clorhidrato. La invención también presenta composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad farmacéuticamente eficaz de una o más sales de sepiapterina, así como métodos para tratar trastornos relacionados con tetrahidrobiopterina que incluyen la administración de una sal de sepiapterina de la
20 invención a un sujeto que la necesite.

- En un aspecto, la invención presenta una sal y/o cocrystal de sepiapterina. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de metanosulfonato, la sal y/o cocrystal de nicotinato, la sal y/o cocrystal de p-
25 toluensulfonato, la sal y/o cocrystal de bencenosulfonato, la sal y/o cocrystal de fosfato (por ejemplo, una sal y/o cocrystal de fosfato 1:1, es decir, una molécula de sepiapterina por una molécula de fosfato), la sal y/o cocrystal de malonato (por ejemplo, una sal y/o cocrystal de malonato 1:1, es decir, una molécula de sepiapterina por una molécula de malonato), la sal y/o cocrystal de tartrato (por

ejemplo, una sal y/o cocrystal de tartrato 1:1, es decir, una molécula de sepiapterina por una molécula de tartrato), la sal y/o cocrystal de gentisato (por ejemplo, una sal y/o cocrystal de gentisato 2:1, es decir, dos moléculas de sepiapterina por una molécula de gentisato), la sal y/o cocrystal de fumarato (por ejemplo, una sal y/o cocrystal de fumarato 2:1, es decir, dos moléculas de sepiapterina por una molécula de fumarato), la sal y/o cocrystal de glicolato (por ejemplo, una sal y/o cocrystal de glicolato 3:1, es decir, tres moléculas de sepiapterina por una molécula de glicolato), la sal y/o cocrystal de acetato, o la sal y/o cocrystal de sulfato (por ejemplo, una sal y/o cocrystal de sulfato 2:1, es decir, dos moléculas de sepiapterina por una molécula de sulfato). En algunas realizaciones, la sal es un cocrystal con el ácido. En algunas realizaciones, la sal y/o el cocrystal de sepiapterina tienen propiedades mejoradas, por ejemplo, estabilidad, pureza, exposición y/o biodisponibilidad mejoradas.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de metanosulfonato.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de nicotinato.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de p-toluenosulfonato.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de bencenosulfonato.

En algunas realizaciones, la sal y/o el cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de fosfato, en el que el contraión fosfato es H_2PO_4^- . En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de fosfato, en el que el contraión fosfato es HPO_4^{2-} . En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es

la sal y/o cocrystal de fosfato, en el que el contraión fosfato es PO_4^{3-} . En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de fosfato 1:1, es decir, una molécula de sepiapterina por una molécula de fosfato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de fosfato 2:1, es decir, dos moléculas de sepiapterina por una molécula de fosfato.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de malonato 1:1, es decir, una molécula de sepiapterina por una molécula de malonato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de malonato 2:1, es decir, dos moléculas de sepiapterina por una molécula de malonato.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de tartrato 1:1, es decir, una molécula de sepiapterina por una molécula de tartrato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de tartrato 2:1, es decir, dos moléculas de sepiapterina por una molécula de tartrato.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de gentisato 1:1, es decir, una molécula de sepiapterina por una molécula de gentisato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de gentisato 2:1, es decir, dos moléculas de sepiapterina por una molécula de gentisato.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de fumarato 1:1, es decir, una molécula de sepiapterina por una molécula de fumarato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de fumarato 2:1, es decir, dos moléculas de sepiapterina por una molécula de fumarato.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de glicolato 1:1, es decir, una molécula de sepiapterina por una molécula de glicolato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de glicolato 2:1, es decir, dos moléculas de sepiapterina por una molécula de glicolato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de glicolato 3:1, es decir, tres moléculas de sepiapterina por una molécula de glicolato.

En algunas realizaciones, la sal y/o el cocrystal de sepiapterina es la sal y/o el cocrystal de sulfato, en el que el contraión sulfato es HSO_4^- . En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de sulfato, en el que el contraión sulfato es SO_4^{2-} . En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de sulfato 1:1, es decir, una molécula de sepiapterina por una molécula de sulfato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de sulfato 2:1, es decir, dos moléculas de sepiapterina por una molécula de sulfato.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina es la sal y/o cocrystal de acetato.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable es cristalino.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable incluye menos del 40 % en peso (por ejemplo, menos del 30 %, menos del 20 %, menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 1 % o entre 30 - 40 %, 25 - 35 %, 20 - 30 %, 15 - 25 %, 10 - 20 %, 5 - 15 % o 1 - 10 %) de compuesto amorfo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable está sustancialmente libre de compuesto amorfo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal

farmacéuticamente aceptable está sustancialmente libre de cualquier otra forma de sal y/o cristal de sepiapterina.

5 En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable es estable. Por ejemplo, en algunas realizaciones, tras la exposición a 25 °C y 60 % de humedad relativa y/o 40 °C y 75 % de humedad relativa durante dos semanas, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable permanece al menos 90 % puro (por ejemplo, al menos 95 % puro, al menos 96 % puro, al menos 97 % puro, al menos 98 % puro, al menos 99 % puro) y/o no experimenta un cambio de forma (por
10 ejemplo, la sal y/o cocrystal permanece sustancialmente libre de la base libre y/o no hay cambio de forma del polimorfo de la sal y/o cocrystal y/o la base libre).

En algunas realizaciones, sal y/o cocristales farmacéuticamente aceptables aumentan la biodisponibilidad (por ejemplo, aumentan al menos el 5 %, al menos el
15 10 %, al menos el 15 %, al menos el 25 %, al menos el 50 %, al menos el 75 %, al menos el 95 %, al menos el 99 %, al menos el 100 %) en un sujeto (por ejemplo, aumento de la exposición medida por los niveles de BH4 y/o sepiapterina en el plasma, LCR y/o cerebro del sujeto) en comparación con otras sales y/o cocristales de base libre de sepiapterina y/o sepiapterina.

20

En algunas realizaciones, los resultados de la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptables aumentan la biodisponibilidad (por ejemplo, aumentan al menos el 5 %, al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 25 %, al menos el 50 %, al menos 75 %, al menos 95 %, al menos 99 %, al menos 100 %) en un sujeto en
25 comparación con otras sales y/o cocristales de sepiapterina y/o base libre de sepiapterina.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable tiene una cristalinidad mejorada en comparación con otras sales y/o cocristales de sepiapterina y/o base libre de sepiapterina.

- 5 En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina farmacéuticamente aceptable es una sal y/o cocrystal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de clorhidrato tiene un inicio endotérmico a aproximadamente 218 °C (por ejemplo, de 216 °C a 220 °C, tal como 217 °C a 219 °C) en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de clorhidrato tiene una pérdida de peso de 31 °C a 150 °C de menos del 5 % (por ejemplo, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 % o menos del 1 %) medido por análisis gravimétrico térmico.

- 15 En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de clorhidrato tiene al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $7,8 \pm 0,5$ medido por difractometría de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de clorhidrato tiene además al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $7,8 \pm 0,5$, $12,9 \pm 0,5$ y/o $26,2 \pm 0,5$ medido por difractometría de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de clorhidrato tiene uno o más (por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, o catorce o más) picos enumerados en la Tabla 1 medidos por difractometría de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de clorhidrato tiene todos los picos enumerados en la Tabla 1 medidos por difractometría de rayos X en polvo.

25

Tabla 1. Lista de picos de XRPD para la sal y/o cocrystal de clorhidrato de sepiapterina

2θ (°)	Intensidad
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

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina es una sal y/o cocrystal de metanosulfonato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de metanosulfonato tiene un inicio endotérmico a aproximadamente 182 °C (por ejemplo, de 180 °C a 184 °C, como 181 °C a 183 °C) en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de metanosulfonato tiene una pérdida de peso de 31 °C a 150 °C de menos del 5 % (por ejemplo, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 % o menos del 1 %) medido por análisis gravimétrico térmico.

10

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de metanosulfonato tiene al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de 23,5 ± 0,5 medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de metanosulfonato

tiene además al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $7,9 \pm 0,5$, $23,5 \pm 0,5$ y/o $29,0 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de metanosulfonato tiene uno o más (por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, o catorce o más) picos enumerados en la Tabla 2 medidos por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de metanosulfonato tiene todos los picos enumerados en la Tabla 2, medidos por difracción de rayos X en polvo.

- 5
- 10 Tabla 2. Lista de picos de XRPD para la sal de metanosulfonato y/o la Forma 1 del cocrystal de sepiapterina

2θ (°)	Intensidad
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

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de metanosulfonato tiene al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $7,9 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de metanosulfonato tiene además al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $7,9 \pm 0,5$, $23,4 \pm 0,5$ y/o $28,9 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de metanosulfonato tiene uno o más (por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, o catorce o más) picos enumerados en la Tabla 3 medidos por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de metanosulfonato tiene todos los picos enumerados en la Tabla 3, medidos por difracción de rayos X en polvo.

Tabla 3. Lista de picos de XRPD para la sal de metanosulfonato y/o la Forma 2 del cocrystal de sepiapterina

2θ (°)	Intensidad
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

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina es una sal y/o cocrystal de nicotinato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de nicotinato tiene un inicio endotérmico a aproximadamente 220 °C (por ejemplo, de 218 °C a 222 °C, como 219 °C a 221 °C) en el perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de nicotinato tiene una pérdida de peso de 31 °C a 150 °C de menos del 5 % (por ejemplo, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 % o menos del 1 %) medido por análisis gravimétrico térmico.

10

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de nicotinato tiene al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $24,5 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de nicotinato tiene además al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $9,9 \pm 0,5$, $23,2 \pm 0,5$ y/o $24,5 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de nicotinato tiene uno o más (por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro

15

o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, o catorce o más) picos enumerados en la Tabla 4 medidos por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de nicotinato tiene todos los picos enumerados en la Tabla 4 medidos por difracción de rayos X en polvo.

Tabla 4. Lista de picos de XRPD para la sal y/o cocrystal de nicotinato de sepiapterina

2θ (°)	Intensidad
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
------	------

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina es una sal de toluenosulfonato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de toluenosulfonato tiene un inicio endotérmico a aproximadamente 190 °C (por ejemplo, de 188 °C a 192, como 189 °C a 191 °C) y/o 263 °C (por ejemplo, de 261 °C a 265 °C, como 262 °C a 264 °C) en el perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de toluenosulfonato tiene una pérdida de peso de 31 °C a 150 °C de menos del 5 % (por ejemplo, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 %, o menos del 1 %) medido por análisis gravimétrico térmico.

En algunas realizaciones, la sal y/o el cocrystal de toluensulfonato tiene al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $6,5 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de toluensulfonato tiene además al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $6,5 \pm 0,5$, $15,1 \pm 0,5$ y/o $23,4 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de toluenosulfonato tiene uno o más (por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, o catorce o más) picos enumerados en la Tabla 5 medidos por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o el cocrystal de toluensulfonato tiene todos los picos enumerados en la Tabla 5 medidos por difracción de rayos X en polvo.

Tabla 5. Lista de picos de XRPD para la sal y/o cocrystal de toluensulfonato de sepiapterina

2θ (°)	Intensidad
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

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina es una sal y/o cocrystal de bencenosulfonato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de bencenosulfonato tiene un inicio endotérmico a aproximadamente 193 °C (por ejemplo, de 191 °C a 195 °C, tal como 192 °C a 194 °C) y/o 206 °C (por ejemplo, de 204 °C a 208 °C, como 205 °C a 207 °C) en el perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de bencenosulfonato tiene una pérdida de peso de 31 TD a 150 °C de

menos del 5 % (por ejemplo, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 % o menos del 1 %) medido por análisis gravimétrico térmico.

5 En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de bencenosulfonato tiene al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $6,5 \pm 0,5$, medido por difractometría de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de bencenosulfonato tiene además al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $6,5 \pm 0,5$, $14,8 \pm 0,5$ y/o $19,6 \pm 0,5$ medido por difractometría de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de bencenosulfonato tiene uno o más (por ejemplo, 10 dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, o catorce o más) picos enumerados en la Tabla 6 medidos por difractometría de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de bencenosulfonato tiene todos los picos enumerados en la Tabla 6 medidos por difractometría de rayos X en polvo.

15

Tabla 6. Lista de picos de XRPD para la sal y/o cocrystal de bencenosulfonato de sepiapterina

2θ (°)	Intensidad
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

- En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina es una sal de sulfato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sulfato tiene un inicio endotérmico a aproximadamente 196 °C (por ejemplo, de 194 °C a 198 °C, como 195 °C a 197 °C) en el perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la sal y/o el cocrystal de sulfato tiene una pérdida de peso de 31 °C a 150 °C de menos del 5 % (por ejemplo, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 % o menos del 1 %) medido por análisis gravimétrico térmico.
- 10 En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sulfato tiene al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $5,1 \pm 0,5$ medido por difractometría de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sulfato tiene además al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $5,1 \pm 0,5$, $7,8 \pm 0,5$ y/o $23,0 \pm 0,5$ medidos por difractometría de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o
- 15 cocrystal de sulfato tiene uno o más (por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, o catorce o más) picos enumerados en la Tabla 7 medidos por difractometría de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o el cocrystal de sulfato tiene todos los picos enumerados en la Tabla 7,
- 20 medidos por difractometría de rayos X en polvo.

Tabla 7. Lista de picos de XRPD para la sal y/o cocrystal de sulfato de sepiapterina

2θ (°)	Intensidad
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

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina es una sal de fosfato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de fosfato tiene un inicio endotérmico a aproximadamente 144 °C (por ejemplo, de 142 °C a 146 °C, como 143 °C a 145 °C) y/o 207 °C (por ejemplo, de 205 °C a 209 °C, como 206 °C a 208 °C) en el perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de fosfato tiene una pérdida de peso de 31 °C a 150 °C de menos del 12 % (por ejemplo, menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 2 % o menos del 1 %) medido por análisis gravimétrico térmico.

10

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de fosfato tiene al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $25,6 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de fosfato adicional que tiene al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $16,6 \pm 0,5$, $22,2 \pm 0,5$ y/o $25,6 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones,

15

la sal y/o cocrystal de fosfato tiene uno o más (por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, o catorce o más) picos enumerados en la Tabla 8 medidos por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de fosfato tiene todos los picos enumerados en la Tabla 8 medidos por difracción de rayos X en polvo.

Tabla 8. Lista de picos de XRPD para la sal y/o cocrystal de fosfato de sepiapterina

2θ (°)	Intensidad
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

- En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina es una sal y/o cocrystal de malonato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de malonato tiene un inicio endotérmico a aproximadamente 175 °C (por ejemplo, de 173 °C a 177 °C, como 174 °C a 176 °C) en el perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de malonato tiene una pérdida de peso de 31 °C a 150 °C de menos del 5 % (por ejemplo, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 % o menos del 1 %) medido por análisis gravimétrico térmico.
- 5 En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de malonato tiene al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $6,9 \pm 0,5$ medido por difractometría de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de malonato tiene además al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $6,9 \pm 0,5$, $23,8 \pm 0,5$ y/o $25,5 \pm 0,5$, medido por difractometría de rayos X en polvo. En algunas realizaciones,
- 15 la sal y/o cocrystal de malonato tiene uno o más (por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, o catorce o más) picos enumerados en la Tabla 9 medidos por difractometría de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de malonato tiene todos los picos enumerados en
- 20 la Tabla 9 medidos por difractometría de rayos X en polvo.

Tabla 9. Lista de picos de XRPD para la sal y/o cocrystal de malonato de sepiapterina

2θ (°)	Intensidad
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

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina es una sal tartrato (por ejemplo, una sal L-tartrato). En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de tartrato tiene un inicio endotérmico a aproximadamente 156 °C (por ejemplo, de 154 °C a 158 °C, tal como 155 °C a 157 °C) y/o 175 °C (por ejemplo, de 173 °C a 177 °C, tal como 174 °C a 176 °C) en el perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de tartrato tiene una pérdida de peso de 31 °C a 150 °C de menos del 5 % (por ejemplo, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 %, o menos del 1 %) medido por análisis gravimétrico térmico.

En algunas realizaciones, la sal y/o el cocrystal de tartrato tiene al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $7,4 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o el cocrystal de tartrato tiene además al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $7,4 \pm 0,5$, $21,8 \pm 0,5$ y/o $23,9 \pm 0,5$ medidos por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de tartrato tiene uno o más (por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro o

más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, o catorce o más) picos enumerados en la Tabla 10 medidos por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o el cocrystal de tartrato tiene todos los picos enumerados en la Tabla 10 medidos por difracción de rayos X en polvo.

Tabla 10. Lista de picos de XRPD para la sal y/o cocrystal de L-tartrato de sepiapterina

2θ (°)	Intensidad
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

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina es una sal y/o cocrystal de fumarato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de fumarato tiene un inicio endotérmico a aproximadamente 77 °C (por

ejemplo, de 75 °C a 79 °C, tal como 76 °C a 78 °C), 133 °C (por ejemplo, de 131 °C a 135 °C, como 132 °C a 134 °C), y/o 190 °C (por ejemplo, de 188 °C a 192 °C, como 189 °C a 191 °C) en perfil diferencial de calorimetría de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de fumarato tiene una pérdida de peso de 5 31 °C a 150 °C de menos del 5 % (por ejemplo, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 %, o menos del 1 %) medido por análisis gravimétrico térmico.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de fumarato tiene al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $24,0 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de fumarato tiene además al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $11,4 \pm 0,5$, $11,9 \pm 0,5$ y/o $24,0 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de fumarato tiene uno o más (por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez 15 o más, once o más, doce o más, trece o más, o catorce o más) picos enumerados en la Tabla 11 medidos por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de fumarato tiene todos los picos enumerados en la Tabla 11 medidos por difracción de rayos X en polvo.

20 Tabla 11. Lista de picos de XRPD para la sal y/o cocrystal de fumarato de sepiapterina

2θ (°)	Intensidad
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

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de sepiapterina farmacéuticamente aceptable es una sal y/o cocrystal de gentisato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de gentisato tiene un inicio endotérmico en aproximadamente t 83 °C (por ejemplo, de 81 °C a 85 °C, como de 82 °C a 84 °C), 134 °C (por ejemplo, de 132 °C a 136 °C, como de 133 °C a 135 °C) y/o 149 °C (por ejemplo, de 147 °C a 151 °C, como 148 °C a 150 °C) en el perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de gentisato tiene una pérdida de peso de 31 °C a 150 °C de menos del 7 % (por ejemplo, menos del 5 %, menos del 3 %, menos del 2 % o menos del 1 %) medido por análisis gravimétrico térmico.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de gentisato tiene al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $7,1 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de gentisato tiene además al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $7,1 \pm 0,5$, $8,7 \pm 0,5$ y/o $26,7 \pm 0,5$ medidos por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de gentisato tiene uno o más (por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más,

once o más, doce o más, trece o más, o catorce o más) picos enumerados en la Tabla 12 medidos por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de gentisato tiene todos los picos enumerados en la Tabla 12 medida por difracción de rayos X en polvo.

5

Tabla 12. Lista de picos de XRPD para la sal y/o cocrystal de gentisato de sepiapterina

2θ (°)	Intensidad
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

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina es una sal y/o cocrystal de glicolato. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de glicolato tiene un inicio endotérmico a aproximadamente 79 °C (por ejemplo, De 77 °C a 81 °C, tal como 78 °C a 80 °C), 90 °C (por ejemplo, de 88 °C a 92 °C, como 89 °C a 91 °C), 132 °C (por ejemplo, de 130 °C a 134 °C, como 131 °C a 133 °C), y/o 152 °C (por ejemplo, de 150 °C a 154 °C, como 151 °C a 153 °C) en el perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de glicolato tiene una pérdida de peso de 31 °C a 150 °C de menos del 21 % (por ejemplo, menos del 15 %, menos del 10 %, menos del 5 %, o menos del 1 %) medido por análisis gravimétrico térmico.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de glicolato tiene al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $7,6 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de glicolato tiene además al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $7,6 \pm 0,5$, $10,7 \pm 0,5$ y/o $24,0 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de glicolato tiene uno o más (por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, o catorce o más) picos enumerados en la Tabla 13 medidos por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones,

la sal y/o cocrystal de glicolato tiene todos los picos enumerados en la Tabla 13 medidos por difracción de rayos X en polvo.

5 Tabla 13. Lista de picos de XRPD para la sal y/o cocrystal de glicolato de sepiapterina

2θ (°)	Intensidad
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

10 En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de acetato tiene al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $6,2 \pm 0,5$ medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de acetato tiene además al menos un pico en el ángulo de difracción 2θ (°) de $6,2 \pm 0,5$, $12,0 \pm 0,5$ y/o $18,1 \pm 0,5$

medido por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de acetato tiene uno o más (por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, o catorce o más) picos enumerados en la

5 Tabla 14 medidos por difracción de rayos X en polvo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal de acetato tiene todos los picos enumerados en la Tabla 14 medidos por difracción de rayos X en polvo.

Tabla 14. Lista de picos de XRPD para la sal y/o cocrystal de acetato de sepiapterina

10

2θ (°)	Intensidad
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

En otro aspecto, la invención presenta una composición (por ejemplo, una composición sólida) que incluye cualquiera de las sales y/o cocrystal farmacéuticamente aceptables anteriores y un excipiente farmacéuticamente

15 aceptable. En algunas realizaciones, la composición es estable a temperatura ambiente durante al menos 6 meses. Por ejemplo, el nivel de sepiapterina, o sal y/o cocrystal de la misma, en la composición disminuye en menos del 5 % (por ejemplo, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 %, menos del 1 %) cuando la composición se almacena a temperatura ambiente durante 6 meses y/o el nivel de

lactoilpterina en la composición aumenta en menos del 5 % (por ejemplo, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 % o menos del 1 %) cuando la composición se almacena a temperatura ambiente durante 6 meses. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable contiene menos del 10 % en peso (por ejemplo, menos del 5 % o menos del 1 %) de compuesto amorfo. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable está sustancialmente libre de compuesto amorfo.

En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición incluye un antioxidante (por ejemplo, ácido ascórbico), en el que la proporción de la sal y/o cocrystal de sepiapterina farmacéuticamente aceptables a antioxidante es superior a 4:1 (por ejemplo, mayor que 5:1, mayor que 6:1, mayor que 7:1, mayor que 8:1, mayor que 9:1, mayor que 10:1, mayor que 15:1 o mayor que 20:1) en peso (por ejemplo, el peso de la sal y/o cocrystal a antioxidante).

En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición incluye un antioxidante, en el que la composición farmacéutica incluye más sal de sepiapterina farmacéuticamente aceptable que antioxidante en peso. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina y antioxidante (por ejemplo, ácido ascórbico) están presentes en una proporción de al menos 1:1 (por ejemplo, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1) por peso.

En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición incluye un antioxidante, en el que la composición incluye menos del 10 % de antioxidante (por ejemplo, menos del 9 %, menos del 8 %, menos del 7 %, menos del 6 %, menos del 5 %, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 % o menos del 1 %) (por ejemplo, ácido ascórbico) por peso total. En algunas

realizaciones, la composición farmacéutica está sustancialmente libre de antioxidantes.

- 5 En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición incluye menos del 10 % de lactoilpterina (por ejemplo, menos del 9 %, menos del 8 %, menos del 7 %, menos del 6 %, menos del 5 %, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 %, menos del 1 %, menos del 0,9 %, menos del 0,8 %, menos del 0,7 %, menos del 0,6 %, menos del 0,5 %, menos del 0,4 %, menos del 0,3 %, o menos del 0,2 %) en peso total. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye menos del 1,3 % de lactoilpterina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye además un antioxidante (por ejemplo, ácido ascórbico). En otras realizaciones, la composición farmacéutica no incluye un antioxidante.
- 10
- 15 En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición se formula para su uso en suspensión.

- En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, el antioxidante es 4-cloro-2,6-di-terc-butilfenol, tocoferol, alfa-tocoferol, difenilaminas alquiladas, ácido ascórbico, miristato de ascorbilo, palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, betacaroteno, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido cítrico, cisteína, succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000, mesilato de deferoxamina, galato de dodecilo, etilparabeno, ácido fólico, ácido fumárico, ácido gálico, glutatión, lecitina, ácido monotioglicerol, metilparabeno, N-acetilcisteína, ácido nordihidroguaiarético, galato de octilo, p-fenilendiamina, ascorbato de potasio, metabisulfito de potasio, sorbato de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, retinol, ácido sórbico, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, hidrosulfito de sodio, isoascorbato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, tiosulfato de sodio, ácido tartárico, terc-butilhidroquinona,
- 20
- 25

acetato de tocoferilo, vitamina A, vitamina B6, vitamina B12 o vitamina E, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, el antioxidante es ácido ascórbico, tocoferol, retinol, palmitato de ascorbilo, N-acetilcisteína, glutatión, hidroxitolueno
5 butilado y/o hidroxianisol butilado.

En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición farmacéutica incluye aproximadamente 20-95 % (por ejemplo, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 26 %, aproximadamente 27 %, aproximadamente 28 %, aproximadamente 29 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o
10 aproximadamente 20 - 30 %, aproximadamente 25 - 45 %, aproximadamente 40 - 60 %, aproximadamente 50 - 75 %, aproximadamente 70 - 90 %, aproximadamente 85 - 95 %) sepiapterina o la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso total.

En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición farmacéutica incluye además un dispersante (por ejemplo, una carboximetilcelulosa o una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como croscarmelosa sódica). En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición farmacéutica incluye 0,1 - 1,5 % e
20 dispersante (por ejemplo, 0,1 - 0,3 %, 0,2 - 0,4 %, 0,3 - 0,5 %, 0,4 - 0,6 %, 0,5 - 0,7 %, 0,6 - 0,8 %, 0,7 - 0,3 %, 0,8 - 1 %, 0,9 - 1,1 %, 1 - 1,2 %, 1,1 - 1,3 %, 1,2 - 1,4 % o 1,3 - 1,5 %) (por ejemplo, croscarmelosa sódica) por peso total.

En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición farmacéutica incluye al menos un agente antiaglomerante o agente de carga (por ejemplo, un agente de carga y un agente antiaglomerante). En algunas realizaciones, el al menos un agente de carga y un agente antiaglomerante es dióxido de silicio coloidal o celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye 60-80 % (por ejemplo, aproximadamente 60 %, aproximadamente 61 %, aproximadamente 62 %, aproximadamente 63 %, aproximadamente 64 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 66 %, aproximadamente 67 %, aproximadamente 68 %), aproximadamente 69 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %, aproximadamente 73 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 % o aproximadamente 80 %) agente antiaglomerante y/o agente de carga en peso total. En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición farmacéutica incluye dióxido de silicio coloidal y celulosa microcristalina en algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición farmacéutica incluye 60 - 65 % (aproximadamente 60 %, aproximadamente 61 %, aproximadamente 62 %, aproximadamente 63 %, aproximadamente 64 % o aproximadamente 65 %) de celulosa microcristalina en peso total y 2 - 15 % (por ejemplo, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 % o aproximadamente 15 %) de dióxido de silicio coloidal en peso total.

En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la sepiapterina se formula en partículas de menos de 200 μm (por ejemplo, menos de

180 μm , menos de 160 μm , menos de 140 μm , menos de 120 μm , menos de 100 μm , o menos de 80 μm) de tamaño.

5 En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición farmacéutica se formula como partículas (por ejemplo, partículas para usar en una suspensión). En algunas realizaciones, las partículas tienen un tamaño inferior a 200 μm (por ejemplo, menos de 180 μm , menos de 160 μm , menos de 140 μm , menos de 120 μm , menos de 100 μm o menos de 80 μm) de tamaño.

10 En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición farmacéutica incluye menos del 50 % (por ejemplo, menos del 40 %, menos del 30 %, menos del 25 %, menos del 20 %, menos del 15 %, menos del 10 %, menos del 9 %, menos del 8 %, menos del 7 %, menos del 6 %, menos del 5 %, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 %, menos del 1 %, menos del 0,9 %, menos del 0,8 %, menos del 0,7 %, menos del 0,6 %, menos del 0,5 %, menos del 0,4 %, menos del 0,3 % o menos del 0,2 %) de lactoilpterina en peso de la cantidad combinada de sepiapterina o sal y lactoilpterina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye menos del 1,3 % de lactoilpterina.

20 En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, el compuesto farmacéutico incluye además un vehículo de dosificación (por ejemplo, un vehículo de dosificación con una viscosidad de aproximadamente 50-1750 centipoise).

25 En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición farmacéutica tras la administración a un sujeto, da como resultado niveles mayores de células plasmáticas o hepáticas (por ejemplo, al menos 1,1 veces, al menos 1,2 veces, al menos 1,3 veces, al menos 1,4 veces, al menos 1,5

veces, al menos 2 veces, al menos 3 veces, o al menos 4 veces) de tetrahidrobiopterina (por ejemplo, Medido por Tmax, Cmax, AUC o concentración en el plasma 15 minutos después de la administración) en comparación con la resultante de la administración de una composición farmacéutica que incluye una
5 dosis equivalente de tetrahidrobiopterina.

En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición farmacéutica, tras la administración a un sujeto, da como resultado niveles mayores de células plasmáticas o hepáticas (por ejemplo, al menos 1,1
10 veces, al menos 1,2 veces, al menos 1,3 veces, al menos 1,4 veces, al menos 1,5 veces, al menos 2 veces, al menos 3 veces, o al menos 4 veces) de tetrahidrobiopterina (por ejemplo, Medido por Tmax, Cmax, AUC o concentración en el plasma a los 15 minutos después de la administración) en comparación con la
15 resultante de la administración de una composición farmacéutica que incluye una dosis equivalente de sepiapterina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y más del 10 % de antioxidante.

En un aspecto, la invención presenta un método para producir una composición farmacéutica que incluye una sal y/o cocrystal de sepiapterina farmacéuticamente
20 aceptable. Este método incluye: a) mezclar celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal; b) añadir la sal farmacéuticamente aceptable y/o el cocrystal de sepiapterina, un dispersante y un antioxidante a la mezcla de la etapa a; y c) mezclar celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, sal farmacéuticamente aceptable y/o cocrystal de sepiapterina, dispersante y antioxidante, produciendo así una
25 composición farmacéutica que incluye una sal y/o cocrystal de sepiapterina farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la mezcla de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal se pasa a través de un filtro con poros de menos de 200 µm (por ejemplo,

menos de 180 μm , menos de 160 μm , menos de 140 μm , menos de 120 μm), menos de 100 μm , o menos de 80 μm) antes de la etapa b.

5 En algunas realizaciones, la mezcla de celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, sepiapterina, dispersante y antioxidante se pasa a través de un filtro con poros de menos de 200 μm (por ejemplo, menos de 180 μm , menos de 160 μm , menos de 140 μm , menos de 120 μm , menos de 100 μm o menos de 80 μm).

10 En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, los porcentajes en peso se miden para la composición seca (por ejemplo, antes de la suspensión en un líquido tal como agua).

15 En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, el antioxidante es ácido ascórbico. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, el dispersante es croscarmelosa sódica.

20 En un aspecto, la invención presenta un método para tratar un trastorno relacionado con tetrahidrobiopterina (por ejemplo, fenilcetonuria o una deficiencia de tetrahidrobiopterina) en un sujeto que lo necesita, el método incluye la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables anteriores y/o cocristales o composiciones farmacéuticas.

25 En un aspecto, la invención presenta un método para aumentar los niveles de tetrahidrobiopterina en un sujeto que lo necesita, el método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de las sales y/o cocristales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables anteriores.

En un aspecto, la invención presenta un método para disminuir los niveles de fenilalanina en un sujeto que lo necesita, el método incluye administrar al sujeto una

cantidad eficaz de cualquiera de las sales y/o cocristales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables anteriores.

5 En un aspecto, la invención presenta un método para aumentar la actividad de la fenilalanina hidroxilasa en un sujeto, el método incluye la administración al sujeto de una cantidad eficaz de cualquiera de las sales y/o cocristales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables anteriores.

10 En un aspecto, la invención presenta un método para tratar la fenilcetonuria en un sujeto que lo necesita, el método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de las sales y/o cocristales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables anteriores.

15 En un aspecto, la invención presenta un método para tratar la gastroparesia en un sujeto que lo necesita, el método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de las sales y/o cocristales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables anteriores.

20 En un aspecto, la invención presenta un método para aumentar los niveles de serotonina en un sujeto que lo necesita, el método incluye la administración al sujeto de una cantidad eficaz de cualquiera de las sales y/o cocristales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables anteriores.

25 En un aspecto, la invención presenta un método para aumentar la actividad de triptófano hidroxilasa en un sujeto, el método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de las sales y/o cocristales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables anteriores.

En un aspecto, la invención presenta un método para aumentar los niveles de dopamina en un sujeto que lo necesita, el método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de las sales y/o cocristales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables anteriores.

5

En un aspecto, la invención presenta un método para aumentar la actividad de la tirosina hidroxilasa en un sujeto, el método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de las sales y/o cocristales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables anteriores.

10

En un aspecto, la invención presenta un método para aumentar la actividad de las sintasas de óxido nítrico en un sujeto, el método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de las sales y/o cocristales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables anteriores

15

En un aspecto, la invención presenta un método para aumentar la actividad de la alquilglicerol monooxigenasa en un sujeto, el método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de las sales y/o cocristales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables anteriores.

20

En un aspecto, la invención presenta un método para aumentar el nivel de ácido homovanílico y/o ácido 5-hidroxiindolacético en un sujeto, el método comprende administrar una cantidad eficaz de cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables anteriores y/o cocristales o composiciones farmacéuticas. En una

25

realización, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable es una sal y/o cocrystal de metanosulfonato, una sal y/o cocrystal de nicotinato, una sal y/o cocrystal de toluenosulfonato, una sal y/o cocrystal de bencenosulfonato, una sal y/o cocrystal de sulfato, una sal y/o cocrystal de fosfato, una sal y/o cocrystal de malonato, una sal y/o cocrystal de tartrato, una sal y/o cocrystal de fumarato, una sal y/o cocrystal de

gentisato, o una sal y/o cocrystal de glicolato. En algunas realizaciones, el nivel de ácido homovanílico y/o ácido 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del sujeto aumenta. En algunas realizaciones, el nivel de ácido homovanílico y/o ácido 5-hidroxiindolacético en el sujeto (por ejemplo, en el LCR del sujeto) aumenta al menos un 5 % en comparación con el nivel antes de la administración (por ejemplo, El nivel aumenta a al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 100 %, al menos 150 %, al menos 200 %, al menos 250 %, al menos 300 % en comparación con el nivel antes de la administración).

10

En algunas realizaciones, antes de la administración de la sal y/o cocrystal o composición farmacéutica farmacéuticamente aceptables, el sujeto tiene niveles de ácido homovanílico y/o ácido 5-hidroxiindolacético que son inferiores al 50 % (por ejemplo, inferiores al 40 %, menos del 30 %) de los niveles de un sujeto promedio (por ejemplo, el sujeto tiene niveles en LCR de ácido homovanílico de menos de 15 ng/ml y/o tiene niveles en LCR de ácido 5-hidroxiindolacético de menos de 5 ng/ml). En algunas realizaciones, el sujeto no ha sido diagnosticado con un trastorno relacionado con BH4. En algunas realizaciones, el sujeto no presenta síntomas de un trastorno relacionado con BH4. En algunas realizaciones, después de la administración de la sal y/o cocrystal o composición farmacéutica farmacéuticamente aceptables, los niveles de ácido homovanílico y/o 5-hidroxiindolacético en el sujeto son superiores al 50 % de los niveles de un sujeto promedio (por ejemplo, el sujeto tiene niveles en LCR de ácido homovanílico de más de 15 ng/ml y/o tiene niveles en LCR de ácido 5-hidroxiindolacético de más de 5 ng/ml).

25

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la cantidad eficaz de cualquiera de las sales y/o cocristales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables anteriores incluye una cantidad suficiente para

aumentar el nivel de tetrahidrobiopterina en el plasma del sujeto 1 hora después de la administración en al menos un factor de dos (por ejemplo, al menos un factor de 3, 4, 5, 6, 7, 9 o 10) en comparación con el nivel de tetrahidrobiopterina antes de la administración.

5

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la cantidad eficaz de cualquiera de las sales y/o cocristales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables anteriores incluye una cantidad suficiente para aumentar el nivel de tetrahidrobiopterina en el LCR y/o el cerebro del sujeto 1 hora después de la administración en al menos un factor de dos (por ejemplo, al menos un factor de 3, 4, 5, 6, 7, 9 o 10) en comparación con el nivel de tetrahidrobiopterina antes de la administración.

10

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, el método incluye combinar cualquiera de las sales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables anteriores con un vehículo de dosificación antes de la administración.

15

20 *Definiciones*

En esta solicitud, a menos que se desprenda claramente del contexto, (i) el término “un” puede entenderse que significa “al menos uno”; (ii) el término “o” puede entenderse que significa “y/o”; (iii) se puede entender que los términos “que comprende” e “que incluye” abarcan componentes o etapas detallados, ya sea que se presenten por sí mismos o junto con uno o más componentes o etapas adicionales; y (iv) puede entenderse que los términos “aproximadamente” y “aproximadamente” permiten una variación estándar como lo entenderían los

25

expertos en la técnica; y (v) cuando se proporcionan rangos, se incluyen puntos finales.

5 Como se usa en este documento, el término “administración” se refiere a la administración de una composición a un sujeto. La administración a un sujeto animal (por ejemplo, a un ser humano) puede ser por cualquier vía apropiada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración puede ser bronquial (incluso mediante instilación bronquial), bucal, enteral, interdérmica, intraarterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, 10 intravenosa, intraventricular, mucosal, nasal, oral, rectal, subcutáneo, sublingual, tópico, traqueal (incluso por instilación intratraqueal), transdérmico, vaginal o vítreo.

El término “agente antiaglomerante” se refiere a un aditivo añadido a formulaciones farmacéuticas en polvo o granuladas para prevenir la formación de grumos. 15 Ejemplos de agentes antiaglomerantes incluyen dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, fosfato tricálcico, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, bicarbonato de sodio, ferrocianuro de sodio, ferrocianuro de potasio, ferrocianuro de calcio, fosfato de calcio, silicato de sodio, dióxido de silicio coloidal, silicato de calcio, trisilicato de magnesio, polvo de talco, aluminosilicato de sodio, silicato de potasio y 20 aluminio, aluminosilicato de calcio, bentonita, silicato de aluminio, ácido esteárico y polidimetilsiloxano.

El término “antioxidante” se refiere a agentes que pueden minimizar la degradación oxidativa de un ingrediente farmacéutico activo. Ejemplos de antioxidantes incluyen 25 ácido ascórbico, tocoferol, retinol, palmitato de ascorbilo, N-acetilcisteína, glutatión, ácido etilendiaminotetraacético, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiourea, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, vitamina E, 4- cloro-2,6-di-terc-butilfenol, difenilaminas alquiladas, miristato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, betacaroteno, ácido cítrico, cisteína, succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol

1000, metanosulfonato de deferoxamina, galato de dodecilo, etilparabeno, ácido fólico, ácido fumárico, ácido gálico, lecitina, ácido málico, metilparabeno, monotioglicerol, ácido nordihidroguaiarético, galato de octilo, p-fenilendiamina, ascorbato de potasio, metabisulfito de potasio, sorbato de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ácido sórbico, ascorbato de sodio, hidrosulfito de sodio, isoascorbato de sodio, sulfito de sodio, tiosulfato de sodio, ácido tartárico, terc-butilhidroquinona, acetato de tocoferilo, vitamina A, vitamina B6 y vitamina B12.

10 Como se usa en este documento, el término “trastorno relacionado con BH4” o “trastorno relacionado con tetrahidrobiopterina” se refiere a cualquier enfermedad o trastorno que pueda derivar un beneficio terapéutico de la modulación (por ejemplo, aumento) del nivel de BH4, por ejemplo, fenilcetonuria.

15 Por “determinar el nivel de un compuesto” se entiende la detección de un compuesto, mediante métodos conocidos en la técnica, ya sea directa o indirectamente. “Determinación directa” significa realizar un proceso (por ejemplo, realizar un ensayo o prueba en una muestra o “analizar una muestra” como se define ese término en este documento) para obtener la entidad física o el valor. “Determinante indirectamente” se refiere a recibir la entidad física o el valor de otra parte o fuente (por ejemplo, un laboratorio de terceros que adquirió directamente la entidad física o el valor). Los métodos para medir los niveles de compuestos generalmente incluyen, pero no se limitan a, cromatografía líquida (LC) - espectrometría de masas.

25 El término “dispersante” se refiere a un agente usado en formulaciones farmacéuticas, que hace que las partículas en una formulación se separen, por ejemplo, liberen sus sustancias medicinales en contacto con la humedad. Los ejemplos incluyen polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa (por ejemplo,

sal de croscarmelosa, por ejemplo, croscarmelosa sódica), almidón (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio) o ácido algínico.

5 Una “cantidad eficaz” de un compuesto puede variar de acuerdo con factores tales como el estado patológico, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del compuesto para provocar la respuesta deseada. Una cantidad terapéuticamente eficaz comprende una cantidad en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos superan cualquier efecto tóxico o perjudicial del compuesto. Una cantidad terapéuticamente eficaz también abarca una cantidad suficiente para conferir un
10 beneficio, por ejemplo, un beneficio clínico.

Por “aumentar la actividad de” una enzima, se entiende aumentar el nivel de una actividad relacionada con la enzima, por ejemplo, fenilalanina hidroxilasa, o un efecto posterior relacionado. Un ejemplo no limitante del aumento de la actividad de
15 una enzima incluye el aumento de la actividad de la fenilalanina hidroxilasa dando como resultado una disminución del nivel de fenilalanina. El nivel de actividad de una enzima se puede medir usando cualquier método conocido en la técnica.

Por “nivel” se entiende un nivel de un compuesto, en comparación con una
20 referencia. La referencia puede ser cualquier referencia útil, como se define en el presente documento. Por un “nivel disminuido” o un “nivel aumentado” de un compuesto se entiende una disminución o aumento en el nivel del compuesto, en comparación con una referencia (por ejemplo, una disminución o un aumento de aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 100 %, o cualquier otro porcentaje).

- aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 100 %, aproximadamente el 150 %, aproximadamente el 200 %, aproximadamente el 300 %, aproximadamente el 400 %, aproximadamente el 500 % o más; una disminución o un aumento de más aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 100 % o aproximadamente el 200 %, en comparación con una referencia; una disminución o un aumento de menos de aproximadamente 0,01 veces, aproximadamente 0,02 veces, aproximadamente 0,1 veces, aproximadamente 0,3 veces, aproximadamente 0,5 veces, aproximadamente 0,8 veces o menos; o un aumento de más de aproximadamente 1,2 veces, aproximadamente 1,4 veces, aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 1,8 veces, aproximadamente 2,0 veces, aproximadamente 3,0 veces, aproximadamente 3,5 veces, aproximadamente 4,5 veces, aproximadamente 5,0 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 30 veces, aproximadamente 40 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 1000 veces o más). El nivel de un compuesto puede expresarse en masa/vol. (por ejemplo, g/dl, mg/ml, µg/ml, ng/ml) o porcentaje relativo al compuesto total en una muestra.
- El término “composición farmacéutica”, como se usa en este documento, representa una composición que contiene un compuesto descrito en este documento formulado con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéutica puede ser una fabricada o vendida con la aprobación de una agencia reguladora gubernamental como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero. Se pueden formular composiciones farmacéuticas, por ejemplo, para administración oral en forma de dosificación unitaria (por ejemplo, un comprimido, cápsula, comprimido oblongo, cápsula de gel, suspensión, solución o jarabe); para administración tópica (por ejemplo, como crema, gel, loción o ungüento); para administración intravenosa (por ejemplo, como una solución estéril

libre de émbolos particulados y en un sistema disolvente adecuado para uso intravenoso); o en cualquier otra formulación farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en este documento, el término “sal farmacéuticamente aceptable”
5 significa cualquier sal de sepiapterina farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen pares de iones de sepiapterina en estado sólido y/o en solución. Un cocrystal farmacéuticamente aceptable incluye sepiapterina de base libre y un ácido en estado sólido. En la misma composición puede estar presente una mezcla de la forma de sal y la forma cocrystalina. Por
10 ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de sepiapterina incluyen aquellas que están dentro del alcance del juicio médico sólido, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebidas y que guardan proporción con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la
15 técnica. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables se describen en: en Remington (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (22^a ed.) Ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Filadelfia, PA). Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos descritos en este documento o por separado haciendo reaccionar un grupo de base libre con un ácido
20 orgánico adecuado.

La sepiapterina se puede preparar como sales y/o cocristales farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden ser sales de adición de ácido que implican ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ácidos y métodos adecuados farmacéuticamente
25 aceptables para la preparación de las sales apropiadas son bien conocidos en la técnica.

Por una “referencia” es significa cualquier referencia útil usada para comparar niveles de compuestos. La referencia puede ser cualquier muestra, estándar, curva

estándar o nivel que se utilice para fines de comparación. La referencia puede ser una muestra de referencia normal o un estándar o nivel de referencia. Una “muestra de referencia” puede ser, por ejemplo, un control, por ejemplo, un valor de control negativo predeterminado tal como un “control normal” o una muestra anterior

5 tomada del mismo sujeto; una muestra de un sujeto sano normal, como una célula normal o tejido normal; una muestra (por ejemplo, una célula o tejido) de un sujeto que no tiene una enfermedad; una muestra de un sujeto al que se le ha diagnosticado una enfermedad, pero que aún no se ha tratado con un compuesto de la invención; una muestra de un sujeto que ha sido tratado con un compuesto de

10 la invención; o una muestra de un compuesto purificado (por ejemplo, cualquiera de los descritos en el presente documento) a una concentración normal conocida. Por “estándar o nivel de referencia” se entiende un valor o número derivado de una muestra de referencia. Un “valor de control normal” es un valor predeterminado indicativo de un estado no patológico, por ejemplo, un valor esperado en un sujeto

15 de control sano. Por lo general, un valor de control normal se expresa como un rango (“entre X e Y”), un umbral alto (“no mayor que X”) o un umbral bajo (“no menor que X”). Un sujeto que tiene un valor medido dentro del valor de control normal para un biomarcador particular se denomina típicamente “dentro de los límites normales” para ese biomarcador. Un estándar o nivel de referencia normal puede ser un valor

20 o número derivado de un sujeto normal que no tiene una enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer); un sujeto que ha sido tratado con un compuesto de la invención. En realizaciones preferidas, la muestra de referencia, el estándar o el nivel se emparejan con la muestra del sujeto de la muestra por al menos uno de los siguientes criterios: edad, peso, sexo, estadio de la enfermedad y salud general.

25 También se puede utilizar como referencia una curva estándar de niveles de un compuesto purificado, por ejemplo, cualquiera de los descritos en el presente documento, dentro del intervalo de referencia normal.

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

- 10 Como se usa en este documento, los términos “trato”, “tratado” o “tratar” significan tanto tratamiento terapéutico como medidas profilácticas o preventivas en las que el objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) una condición, trastorno o trastorno fisiológico no deseado enfermedad u obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de los síntomas; disminución del alcance de una afección, trastorno o enfermedad; estado de afección, trastorno o enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento); retraso en la aparición o desaceleración de la afección, trastorno o progresión de la enfermedad; mejora de la afección, trastorno o estado de enfermedad o remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable; una mejora de al menos un parámetro físico medible, no necesariamente discernible por el paciente; o mejora o mejora de afección, trastorno o enfermedad. El tratamiento incluye provocar una respuesta clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios. El tratamiento también incluye prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.
- 25

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Los métodos y materiales

se describen en este documento para su uso en la presente divulgación; También pueden usarse otros métodos y materiales adecuados conocidos en la técnica. Los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes, secuencias, entradas de bases de datos y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan como referencia en su totalidad. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluidas las definiciones.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción siguiente. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un espectro de infrarrojos de una base libre de sepiapterina.

La FIG. 2 es un espectro I R de una sal y/o cocrystal de clorhidrato de sepiapterina.

La FIG. 3 es un espectro de IR de una sal y/o cocrystal de metanosulfonato de sepiapterina.

La FIG. 4 es un espectro de IR de una sal y/o cocrystal de nicotinato de sepiapterina.

La FIG. 5 es un espectro I R de una sal y/o cocrystal de toluenosulfonato de sepiapterina.

La FIG. 6 es un espectro I R de una sal y/o cocrystal de bencenosulfonato de sepiapterina.

La FIG. 7 es un espectro de IR de una sal y/o cocrystal de sulfato de sepiapterina.

La FIG. 8 es un espectro de IR de una sal y/o cocrystal de fosfato de sepiapterina.

5 La FIG. 9 es un espectro I R de una sal y/o cocrystal de L-tartrato de sepiapterina.

La FIG. 10 es un espectro de IR de una sal y/o cocrystal de glicolato de sepiapterina.

La FIG. 11 es un espectro IR de una sal y/o cocrystal de malonato de sepiapterina.

10

La FIG. 12 es un espectro de IR de una sal y/o cocrystal de gentisato de sepiapterina.

La FIG. 13 es un espectro de IR de una sal y/o cocrystal de fumarato de sepiapterina.

15 **Descripción detallada**

La presente invención presenta sales y/o cocristales de sepiapterina farmacéuticamente aceptables, sus composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos relacionados con la tetrahidrobiopterina con tales composiciones. Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que algunas sales y/o cocristales de sepiapterina tienen propiedades mejoradas, por ejemplo, estabilidad, pureza, exposición y/o biodisponibilidad mejoradas.

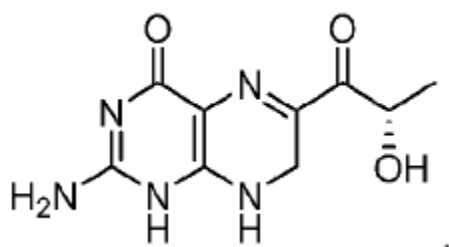
20

Compuestos

25

Sepiapterina

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden sepiapterina o una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma. La sepiapterina tiene la estructura:



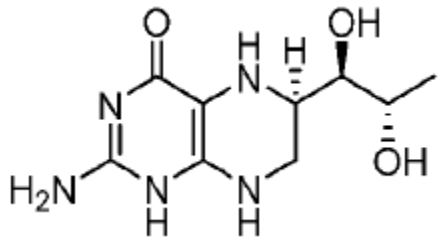
Sepiapterina

En algunas realizaciones, una sal y/o cocrystal de sepiapterina farmacéuticamente aceptable está presente en una composición farmacéutica de la invención en forma cristalina, como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de la invención incluye 20-30 % de una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina en peso total, por ejemplo, 20 %, 22 %, 25 %, 27 % o 30 %. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica incluye más del 20 % de una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina en peso total, por ejemplo, más del 25 %, más del 30 %, más del 40 %, más del 50 %, más del 60 %, más del 70 %, más del 80 % o más del 90 %.

Tetrahidrobiopterina

La sepiapterina, tras la administración a un sujeto, se convierte en tetrahidrobiopterina. La tetrahidrobiopterina tiene la estructura:

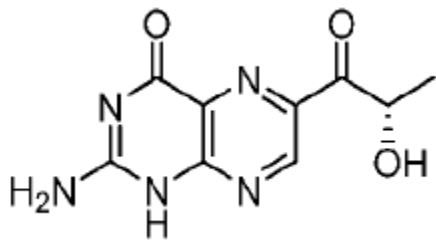


Tetrahydrobiopterina

5 *Lactoilpterina*

Una impureza que puede estar presente en las preparaciones de sepiapterina es lactoilpterina, que puede resultar de la oxidación de la sepiapterina. Lactoilpterina tiene la estructura:

10



Lactoilpterina

Excipientes

15

Antioxidantes

La sepiapterina es propensa a una oxidación rápida cuando se expone al aire. De acuerdo con lo anterior, una composición farmacéutica de la invención puede incluir un antioxidante. El antioxidante puede minimizar la degradación oxidativa de la sepiapterina. Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, 4-cloro-2,6-di-terc-butilfenol, tocoferol, alfa-tocoferol, difenilaminas alquiladas, ácido

20

ascórbico, miristato de ascorbilo, palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, betacaroteno, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido cítrico, cisteína, succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000, metanosulfonato de deferoxamina, galato de dodecilo, etilparabeno, ácido fólico, ácido fumárico, ácido gálico, glutatión, lecitina, ácido málico, metilparabeno, monotioglicerol, N-acetil cisteína, ácido nordihidroguaiarético, galato de octilo, p-fenilendiamina, ascorbato de potasio, metabisulfito de potasio, sorbato de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, retinol, ácido sórbico, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, hidrosulfito de sodio, isoascorbato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, tiosulfato de sodio, ácido tartárico, terc-butilhidroquinona, acetato de tocoferilo, vitamina A, vitamina B6, vitamina B12 o vitamina E. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de la invención incluye ácido ascórbico, tocoferol, retinol, palmitato de ascorbilo, N- acetilcisteína, glutatión, hidroxitolueno butilado y/o hidroxianisol butilado como antioxidante.

15

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye menos del 10 % de antioxidante en peso, por ejemplo, menos del 9 %, menos del 8 %, menos del 7 %, menos del 6 %, menos del 5 %, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 % o menos del 1 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye 2 - 9 % de antioxidante en peso total, por ejemplo, 2 - 4 %, 3 - 5 %, 4 - 6 %, 5 - 7 %, 6 - 8 % o 7 - 9 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye 5 - 100 % de la dosis máxima diaria USP del antioxidante, por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de la dosis máxima diaria de antioxidante de la USP. En algunas realizaciones, la proporción de sepiapterina o sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma a antioxidante es al menos 1:1, por ejemplo, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1 peso/peso.

25

En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición incluye un antioxidante (por ejemplo, Ácido ascórbico), en el que la proporción de la sal y/o cocrystal de sepiapterina farmacéuticamente aceptable a antioxidante es mayor de 4:1 (por ejemplo, mayor que 5:1, mayor que 6:1, mayor que 7:1, mayor que 8:1, mayor que 9:1, mayor que 10:1, mayor que 15:1 o mayor que 20:1) en peso (por ejemplo, el peso de la sal al antioxidante).

Como las formulaciones anteriores de sepiapterina incluían hasta un 50 % de antioxidante (por ejemplo, ácido ascórbico) o más, es sorprendente que las composiciones que incluyen menos de un 10 % de antioxidante o incluso ningún antioxidante sean eficaces para estabilizar sales farmacéuticamente aceptables y/o cocristales de sepiapterina.

Dispersantes

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de la invención incluye al menos un dispersante. El dispersante puede hacer que las partículas en la formulación se separen, por ejemplo, liberen sus sustancias medicinales al entrar en contacto con la humedad. Los ejemplos de dispersante incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa (por ejemplo, sal de croscarmelosa, por ejemplo, croscarmelosa sódica), almidón (por ejemplo, glicolato de almidón sódico) o ácido algínico. En algunas realizaciones, el dispersante en la composición farmacéutica es una carboximetilcelulosa tal como una sal de croscarmelosa farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede incluir 0,1-1,5 % de dispersante por peso total, por ejemplo, 0,1 %, 0,5 %, 1 % o 1,5 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye menos del 1,5 % de dispersante, por ejemplo, menos del 1 %, menos del 0,5 % o menos del 0,1 %.

Agentes antiaglomerantes

Se ha encontrado que la sepiapterina se aglutina cuando se añade a soluciones acuosas. Los agentes antiaglomerantes se añaden a menudo a las composiciones farmacéuticas para prevenir la formación de grumos, por ejemplo, en soluciones. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen al menos un agente antiaglomerante. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen al menos dos agentes antiaglomerantes. Ejemplos de agentes antiaglomerantes incluyen dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, fosfato tricálcico, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, bicarbonato de sodio, ferrocianuro de sodio, ferrocianuro de potasio, ferrocianuro de calcio, fosfato de calcio, silicato de sodio, dióxido de silicio coloidal, silicato de calcio, trisilicato de magnesio, polvo de talco, aluminosilicato de sodio, silicato de potasio y aluminio, aluminosilicato de calcio, bentonita, silicato de aluminio, ácido esteárico y polidimetilsiloxano. En algunas realizaciones, el al menos un agente antiaglomerante es dióxido de silicio coloidal o celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede incluir 65-75 % de agente antiaglomerante en peso total, por ejemplo, 65 %, 67 %, 70 %, 73 % o 75 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye tanto dióxido de silicio coloidal como celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye 60-65 % de celulosa microcristalina en peso total y 5-7 % de dióxido de silicio coloidal en peso total.

Vehículo de dosificación

25

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de la invención se combina con un vehículo de dosificación antes de la administración. En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición puede administrarse en un vehículo de dosificación con una viscosidad de

aproximadamente 50-1750 centipoises (cP), por ejemplo, para ayudar a la suspensión y dosificación de la composición farmacéutica. Un tipo de agente de suspensión que se puede usar es una combinación de glicerina y sacarosa en agua (por ejemplo, Mezcla oral MEDISCA® con glicerina al 2,5 % y sacarosa al 27 % en agua). Puede añadirse una cantidad apropiada de composición a la mezcla de vehículo de dosificación y agitarse para suspender la composición justo antes de la administración.

También pueden usarse otros agentes de suspensión como vehículo de dosificación. Ejemplos de agentes de suspensión incluyen agar, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, carragenano, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, polietilenglicol, povidona, tragacanto, goma de xantano u otros agentes de suspensión conocidos en a técnica.

Formulaciones

En algunas realizaciones, la invención presenta una composición farmacéutica que incluye una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina, por ejemplo, y menos del 10 % en peso total de un antioxidante, por ejemplo, 9 %, 7 %, 5 %, 3 %, 1 %, 0,5 %, 0,25 % o 0,1 %. El antioxidante puede ser ácido ascórbico. En algunas realizaciones, la relación de la sal y/o cocrystal de sepiapterina farmacéuticamente aceptables al antioxidante es 1:1, por ejemplo, 2:1, 5:1, 7:1 o 10:1 p/p. En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones anteriores, la composición incluye un antioxidante (por ejemplo, Ácido ascórbico), en el que la proporción de la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina a antioxidante es mayor de 4:1 (por ejemplo, Mayor que 5:1, mayor que 6:1, mayor que 7:1, mayor que 8:1, mayor que 9:1, mayor que 10:1, mayor que 15:1 o mayor que 20:1) por peso (por ejemplo, el peso de la sal al antioxidante). Una composición

farmacéutica puede incluir 20-30 % de una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina en peso total, por ejemplo, 20 %, 22 %, 25 %, 27 % o 30 %. Una composición farmacéutica puede incluir además un dispersante, por ejemplo, croscarmelosa sódica. La composición farmacéutica puede incluir 0,1 - 5 1,5 % de dispersante en peso total, por ejemplo, 0,1 %, 0,5 %, 1 % o 1,5 %. En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica incluye al menos un agente antiaglomerante, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal o celulosa microcristalina. Una composición farmacéutica puede incluir 65-75 % de agente antiaglomerante en peso total, por ejemplo, 65 %, 67 %, 70 %, 73 % o 75 %. En algunas realizaciones, 10 una composición farmacéutica incluye tanto dióxido de silicio coloidal como celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica incluye 60-65 % de celulosa microcristalina en peso total y 5-7 % de dióxido de silicio coloidal en peso total. En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina se formula como partículas de tamaño inferior a 140 µm, 15 por ejemplo, 120 µm, 110 µm, 100 µm, 90 µm, 80 µm, 70 µm, 60 µm, 50 µm, 40 µm, 30 µm, 20 µm, 10 µm. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica incluye menos del 1,3 %, por ejemplo, menos del 1 %, de una impureza como lactoilpterina, por ejemplo, la composición incluye menos del 0,9 %, menos del 0,8 %, menos del 0,7 %, menos del 0,6 %, menos del 0,5 %, menos del 0,4 %, 20 menos del 0,3 % o menos del 0,2 %.

Una sal y/o cocrystal de sepiapterina farmacéuticamente aceptable puede servir como un terapéutico útil para enfermedades asociadas con niveles bajos de BH4 intracelular o con disfunción de varias rutas metabólicas dependientes de BH4 que 25 incluyen, pero no se limitan 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, fenilcetonuria, deficiencia de DNAJC12, enfermedad de Parkinson, depresión debida a la

enfermedad de Parkinson, impulsividad en Parkinson depresión mayor, espectro autista, TDAH, esquizofrenia, trastorno bipolar, isquemia cerebral, síndrome de piernas inquietas, trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad, agresión en la enfermedad de Alzheimer, trastornos cerebrovasculares, espasmo después de
5 hemorragia subaracnoidea, miocarditis, vasoespasmo coronario, hipertrofia cardíaca, arteriosclerosis, hipertensión, trombosis, infecciones, choque de endotoxinas, cirrosis hepática, estenosis hipertrófica del píloro, lesión de la mucosa gástrica, hipertensión pulmonar, disfunción renal, impotencia e hipoglucemia. Por tanto, las diversas formas de sepiapterina de acuerdo con la presente invención
10 pueden administrarse a un paciente en una cantidad eficaz para obtener un tratamiento o una mejoría de la enfermedad, trastorno o afección.

En algunas realizaciones, la sal y/o cocrystal es una sal y/o cocrystal de sepiapterina con ácido sulfúrico, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido
15 bencenosulfónico, ácido malónico, ácido tartárico (por ejemplo, ácido L-tartárico), ácido fosfórico, ácido gentísico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido acético o ácido nicotínico. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una sal cristalina y/o cocrystal de sepiapterina. La sal cristalina y/o cocrystal de sepiapterina puede presentarse como un anhidrato (por ejemplo, sin tener ningún
20 agua o disolvente unido o hidratación o solvatación) o como un hidrato, un hidrato parcial (por ejemplo, hemihidrato, sesquihidrato), como un dihidrato, un trihidrato, en el que la forma cristalina se une a un agua de hidratación o una molécula de disolvente asociada con la forma cristalina de sepiapterina o sal y/o cocrystal de la misma. En una realización, la sal cristalina y/o el cocrystal de sepiapterina se
25 presentan como monohidrato o como hemihidrato.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz, por ejemplo, una

cantidad terapéuticamente eficaz, que incluye una cantidad profilácticamente eficaz, de una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina.

5 El portador farmacéuticamente aceptable puede ser cualquiera de los usados convencionalmente y está limitado solo por consideraciones químico-físicas, tales como solubilidad y falta de reactividad con el compuesto, y por la ruta de administración. Un experto en la técnica apreciará que, además de las siguientes composiciones farmacéuticas descritas; se puede formular una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina como complejos de inclusión, tales
10 como complejos de inclusión de ciclodextrina o liposomas.

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

Dosificación

20 Se puede usar una sal de sepiapterina farmacéuticamente aceptable en cualquier dosis adecuada. Las dosis y los regímenes de dosificación adecuados se pueden determinar mediante técnicas convencionales de determinación de rango. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas, que son menores
25 que la dosis óptima. A partir de entonces, la dosis se incrementa en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias.

Por conveniencia, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día si se desea. En dosis adecuadas y con la administración adecuada

- de ciertos compuestos, la presente invención proporciona una amplia gama de respuestas. Típicamente, las dosis varían de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal del paciente que se está tratando/día. Por ejemplo, en las realizaciones, una sal farmacéuticamente
- 5 aceptable de sepiapterina se puede administrar desde aproximadamente 20 mg/kg hasta aproximadamente 200 mg/kg, desde aproximadamente 40 mg/kg hasta aproximadamente 150 mg/kg, desde aproximadamente 60 mg/kg hasta aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de
- 10 aproximadamente 2,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 2,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, desde aproximadamente 2,5 mg/kg hasta aproximadamente 5 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.
- 15 En algunas realizaciones, la dosis es una cantidad suficiente para producir niveles de BH4 en el SNC, por ejemplo, medidos en el LCR y/o cerebro y/o suficiente para producir resultados terapéuticos, por ejemplo, niveles aumentados de serotonina o dopamina en el SNC. En algunas realizaciones, la dosis es una cantidad suficiente para aumentar los niveles de BH4 al menos dos veces mayores que los niveles de
- 20 BH4 antes de la administración, medidos en el plasma o un órgano del sujeto, por ejemplo, el hígado del sujeto.

En algunas realizaciones, una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina se puede formular en formas de dosificación oral unitarias sólidas tales

25 como partículas. En estas realizaciones, cada forma de dosificación oral sólida unitaria puede comprender cualquier cantidad adecuada de una sal y/o cocrystal de sepiapterina farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, cada forma de dosificación oral sólida puede comprender aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg,

aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, 5 aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg o aproximadamente 500 mg.

10 **Rutas de administración**

La elección del portador vendrá determinada en parte por el agente activo particular, así como por el método particular utilizado para administrar la composición. De acuerdo con lo anterior, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de 15 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 meramente ejemplares y de ninguna manera limitantes.

20 Una composición farmacéutica puede ser una formulación líquida, tal como en forma de solución, suspensión o emulsión. Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en (a) cápsulas, sobres, comprimidos, grageas y trociscos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como sólidos o gránulos; (b) polvos; (c) soluciones líquidas, como 25 una cantidad eficaz del compuesto disuelto en diluyentes, como agua, solución salina o zumo de naranja; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Se prefieren las formas sólidas de dosificación oral tales como las formas de cápsulas, comprimidos y polvos. Las formas de cápsulas pueden ser del tipo de gelatina de cubierta dura o blanda ordinaria que contiene,

- por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas de comprimidos pueden incluir una o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábica, gelatina, goma guar, dióxido
- 5 de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes desintegrantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y portadores farmacológicamente compatibles. Las formas de pastilla pueden comprender el ingrediente activo en un
- 10 sabor, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica, emulsiones, geles y similares que contienen, además del ingrediente activo, portadores conocidos en la técnica.
- 15 Las formulaciones adecuadas para administración oral y/o parenteral incluyen soluciones inyectables isotónicas estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión,
- 20 solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. El compuesto se puede administrar en un diluyente fisiológicamente aceptable en un portador farmacéutico, como un líquido estéril o una mezcla de líquidos, que incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones azucaradas relacionadas, un alcohol, como etanol, alcohol bencílico o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como
- 25 propilenglicol o polietilenglicol y otros polietilen alcoholes, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tales como polietilenglicol) 400, un aceite, una grasa ácido, un éster de ácido graso o glicérido, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, como un jabón o un detergente, agente de suspensión, como pectina,

carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

5 Los aceites que pueden usarse en formulaciones parenterales incluyen aceites de petróleo, animales, vegetales o sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites incluyen cacahuete, soja, sésamo, semilla de algodón, maíz, oliva, vaselina y mineral. Los ácidos grasos adecuados para uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. El oleato de etilo y el miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados. Los jabones adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen sales grasas de metales alcalinos, amonio y trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio y haluros de alquilpiridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, alquilo, arilo y olefina sulfonatos, alquilo, olefina, éter y monoglicéridos sulfatos y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos como, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de polioxietileno-polipropileno, (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquil-imidazo, y (3) mezclas de los mismos.

20

Las formulaciones parenterales contendrán típicamente de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 % en peso de sepiapterina o sal farmacéuticamente aceptable y/o cocristales de la misma en solución. Se pueden usar conservantes y tampones adecuados en tales formulaciones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el lugar de la inyección, tales composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos que tengan un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones varía de aproximadamente 5 hasta aproximadamente el 15 % en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de

25

polietilensorbitán, tales como monooleato de sorbitán y los aductos de óxido de etileno de alto peso molecular con una base hidrófoba, formados por condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, como ampollas y
5 viales, y se pueden almacenar en un estado liofilizado (liofilizado) que solo requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

10

Una composición farmacéutica puede ser una formulación inyectable. Los requisitos de portadores farmacéuticos eficaces para composiciones inyectables son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (22^a ed.) Ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press,
15 Filadelfia, PA.

Las formulaciones tópicas, incluidas las que son útiles para la liberación transdérmica de fármacos, son bien conocidas por los expertos en la técnica y son adecuadas en el contexto de la invención para su aplicación a la piel. Las
20 composiciones aplicadas tópicamente están generalmente en forma de líquidos, cremas, pastas, lociones y geles. La administración tópica incluye la aplicación a la mucosa oral, que incluye la cavidad oral, el epitelio oral, el paladar, la encía y la mucosa nasal. En algunas realizaciones, la composición contiene sepiapterina y un vehículo o portador adecuado. También puede contener otros componentes, como
25 un antiirritante. El portador puede ser líquido, sólido o semisólido. En realizaciones, la composición es una solución acuosa. Alternativamente, la composición puede ser un vehículo de dispersión, emulsión, gel, loción o crema para los diversos componentes. En una realización, el vehículo principal es agua o un disolvente biocompatible que es sustancialmente neutro o que se ha vuelto sustancialmente

neutro. El vehículo líquido puede incluir otros materiales, tales como tampones, alcoholes, glicerina y aceites minerales con varios emulsionantes o agentes dispersantes conocidos en la técnica para obtener el pH, la consistencia y la viscosidad deseados. Es posible que las composiciones se puedan producir en forma de sólidos, como polvos o gránulos. Los sólidos pueden aplicarse directamente o disolverse en agua o un disolvente biocompatible antes de su uso para formar una solución que sea sustancialmente neutra o que se haya vuelto sustancialmente neutra y que luego se pueda aplicar al sitio objetivo. En realizaciones de la invención, el vehículo para aplicación tópica a la piel puede incluir agua, soluciones tamponadas, diversos alcoholes, glicoles como glicerina, materiales lipídicos como ácidos grasos, aceites minerales, fosfoglicéridos, colágeno, gelatina y materiales a base de silicona.

Una composición farmacéutica puede ser una formulación en aerosol para administrar por inhalación. Estas formulaciones en aerosol se pueden colocar en propulsores aceptables presurizados, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También se pueden formular como productos farmacéuticos para preparaciones sin presión, como en un nebulizador o atomizador.

Además, una composición farmacéutica puede ser un supositorio. Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o fórmulas en aerosol que contienen, además del ingrediente activo, portadores que se sabe que son apropiados en la técnica.

Forma de dosificación sólida para administración oral.

Las formulaciones para uso oral incluyen partículas que contienen el ingrediente (s) activo (s) en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables,

y tales formulaciones son conocidas por el experto en la materia (por ejemplo, Patentes de EE. UU. Nos.: 5,817,307, 5,824,300, 5,830,456, 5,846,526, 5,882,640, 5,910,304, 6,036,949, 6,036,949, 6,372,218, incorporadas aquí como referencia). Los excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes (por ejemplo, 5 sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lactosa, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de sodio); agentes de granulación y desintegración (por ejemplo, derivados de celulosa que incluyen celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, croscarmelosa sódica, alginatos o ácido algínico); 10 agentes aglutinantes (por ejemplo, sacarosa, glucosa, sorbitol, goma arábica, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol); y agentes lubricantes, deslizantes, anti-adhesivos (por ejemplo, 15 estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco) y agentes antiaglomerantes (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, fosfato tricálcico, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, bicarbonato de sodio, ferrocianuro de sodio, ferrocianuro de potasio, ferrocianuro de calcio, fosfato de calcio, silicato de sodio, dióxido de silicio 20 coloidal, silicato de calcio, trisilicato de magnesio, polvo de talco, aluminosilicato de sodio, silicato de aluminio y potasio, aluminosilicato de calcio, bentonita, silicato de aluminio, ácido esteárico, polidimetilsiloxano). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, aromatizantes, plastificantes, humectantes y agentes tamponantes. En algunas realizaciones, los excipientes (por ejemplo, 25 agentes aromatizantes) se empaquetan con la composición. En algunas realizaciones, los excipientes (por ejemplo, aromatizantes) se envasan por separado de la composición (por ejemplo, se combinan con la composición antes de la administración).

Las composiciones sólidas de la invención pueden incluir un revestimiento adaptado para proteger la composición de cambios químicos no deseados (por ejemplo, degradación química antes de la liberación de las sustancias activas). El recubrimiento se puede aplicar sobre la forma de dosificación sólida de una manera similar a la descrita en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (22^a ed.) Ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Filadelfia, PA.

Se pueden preparar polvos y granulados usando los ingredientes mencionados anteriormente de una manera convencional usando, por ejemplo, un mezclador, un aparato de lecho fluido, un aparato de congelación por fusión, un granulador de rotor, un equipo de extrusión/esferonizador o de secado por pulverización.

Métodos de tratamiento

La presente invención presenta composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en una fórmula oralmente tolerable que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal y/o cocrystal de sepiapterina farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, y menos del 10 % de antioxidante. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una formulación granular que se dispersa en un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, la composición se puede mezclar en agua y ser ingerida por un paciente (por ejemplo, en el transcurso de 5 a 10 minutos). Las formulaciones adecuadas para su uso en la presente invención se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (22^a ed.) ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Filadelfia, PA. Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas. Además, para la administración en animales (por ejemplo, humanos), se entenderá que las preparaciones deben cumplir los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza requeridos por las agencias reguladoras.

La cantidad de dosificación real de una composición de la presente invención administrada a un paciente puede determinarse por factores físicos y fisiológicos tales como el peso corporal, la gravedad de la afección, el tipo de enfermedad que se está tratando, las intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, la idiopatía del paciente y en la ruta de administración. Dependiendo de la dosis y la ruta de administración, el número de administraciones de una dosis preferida y/o una cantidad eficaz puede variar según la respuesta del sujeto. El médico responsable de la administración, en cualquier caso, determinará la concentración de ingrediente (s) activo en una composición y la dosis apropiada para el sujeto individual.

En algunas realizaciones, los pacientes reciben 2,5 mg/kg/día, 5 mg/kg/día 10 mg/kg/día 20 mg/kg/día, 40 mg/kg/día, 60 mg/kg/día, o 80 mg/kg/día de una sal y/o cocrystal de sepiapterina farmacéuticamente aceptable. Los pacientes pueden recibir la composición farmacéutica que incluye sepiapterina una vez al día, dos veces al día o tres veces al día durante el tratamiento. En algunas realizaciones, los pacientes continúan con sus otros medicamentos actuales para el trastorno relacionado con BH4 (por ejemplo, L-dopa/carbidopa, 5HTP, melatonina, inhibidores de la MAO, y agonistas del receptor de dopamina según lo prescrito) a excepción de la suplementación con BH4 (si están tomando BH4). Es posible que a los pacientes no se les permita tomar ningún fármaco conocido por inhibir la síntesis de folato (por ejemplo, metotrexato, pemetrexed o trimetrexato).

En algunas realizaciones, los pacientes que toman terapia con BH4 antes del ingreso al estudio se someten a un período de “eliminación” durante la selección antes de la administración de la composición farmacéutica de la invención. Se puede indicar a los pacientes que mantengan una dieta constante, con respecto a la ingesta de proteínas y fenilalanina (Phe). Los registros de dieta pueden ser

revisados por un dietista calificado. El dietista puede calcular y registrar las concentraciones totales de Phe para el período de 3 días.

5 En algunas realizaciones, los pacientes que están tomando BH4 interrumpen la administración de BH4 (es decir, eliminación de BH4). Se pueden obtener muestras de sangre para las concentraciones de Phe durante el período de eliminación de BH4 7, 5, 3 y 1 día antes del tratamiento con la composición farmacéutica de la invención o hasta que los niveles de Phe en sangre sean $> 360 \mu\text{mol/l}$ en cualquier momento durante la BH4. eliminación. En algunas realizaciones, la muestra de
10 sangre antes de la dosis se analiza para sepiapterina, Phe, BH4 y tirosina (Tyr).

Métodos para producir formulaciones

15 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de la invención se puede producir mezclando sepiapterina o una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma y un antioxidante con uno o más excipientes, por ejemplo, un dispersante y uno o más agentes antiaglomerantes. En algunas realizaciones, cada uno de los componentes de la composición se pasa a través de un filtro de exclusión de tamaño (por ejemplo, un filtro que tiene poros de $200 \mu\text{m}$ o menos)
20 antes de mezclar. En algunas realizaciones, los agentes antiaglomerantes se mezclan antes de la adición de los componentes (por ejemplo, sepiapterina, dispersante y antioxidante).

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se produce al:
25

(a) pasar al menos un agente antiaglomerante a través de un filtro de exclusión de tamaño (por ejemplo, un filtro que tiene poros menores de $200 \mu\text{m}$);

(b) combinar la sepiapterina, el antioxidante y, opcionalmente, un dispersante con al menos un agente antiaglomerante (por ejemplo, mezclando en un mezclador); y

5 (c) pasar la combinación de la etapa b a través de un filtro de exclusión de tamaño (por ejemplo, un filtro que tiene poros menores de 150 μm).

En algunas realizaciones, el al menos un agente antiaglomerante de la etapa a incluye más de un agente antiaglomerante (por ejemplo, dos agentes antiaglomerantes) que se han mezclado antes de pasar a través del filtro de
10 exclusión por tamaño.

EJEMPLOS

Aunque se han ilustrado y descrito en el presente documento ciertas características de la invención, ahora los expertos en la técnica se darán cuenta de muchas
15 modificaciones, sustituciones, cambios y equivalentes. Por tanto, debe entenderse que las reivindicaciones adjuntas están destinadas a cubrir todas las modificaciones y cambios que caen dentro del verdadero espíritu de la invención. Como tal, los siguientes ejemplos se proporcionan para enseñar varios aspectos de la presente
20 invención. Estos ejemplos representan realizaciones individuales de los aspectos de esta invención y un experto en la técnica reconocerá que se pueden generar ejemplos adicionales para enseñar igualmente los aspectos de la presente invención.

25 **Ejemplo 1. Preparación de sales de sepiapterina**

Sales y/o cocristales de sepiapterina y ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido nicotínico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido malónico, ácido L-tartárico, ácido fumárico, ácido gentísico y

ácido glicólico. El ácido se produjo suspendiendo la base libre de sepiapterina y el ácido en acetona/agua (9/1, v/v) o metanol durante 2-17 días.

Las sales se analizaron mediante DSC, TGA, HPLC, IR y XRPD. Los resultados se resumen en la Tabla 15 a continuación. Los espectros de IR se muestran en las Figs. 1-13.

Tabla 15. Resumen del análisis de sal y/o cocristales de sepiapterina

Forma de sal	Peso (mg)	Pérdida de peso TGA (%)	Endoterma DSC (°C, inicio)	Pureza (%)	Relación molar (FB: ácido)	Disolvente residual
Sal de HCl	190,9	3,6	218,3	93,94	1:1,3	Acetona insignificante
Metanosulfonato	188,0	4,23	182,3	91,14	1:1,0	MeOH insignificante
Nicotinato	246,0	1,27	220,4	97,16	1:0,9	Ninguno
Toluenosulfonato	256,4	0,5	190,3, 262,9	96,84	1:1,0	Ninguno
Bencenosulfonato	173,3	1,54	192,7, 206,2	90,20	1:1,0	MeOH insignificante
Sulfato	227,5	2,6	196,5	97,33	1:0,6	Ninguno
Fosfato	235,8	11,2	144,0, 206,8	96,75	1:1,1	Ninguno
Malonato	95,8	3,83	175,1	99,45	TBD	Ninguno
L-tartrato	232,2	1,14	156,5, 174,6	99,75	1:1,0	Acetona insignificante
Fumarato	217,3	4,81	77,3, 132,8, 190,1	99,46	1:0,6	Acetona insignificante
Gentisato	98,1	6,92	83,2, 133,8, 149,0	94,35	1:0,5	Ninguno
Glicolato	135,4	20,15	79,3, 90,0, 132,3, 151,6	99,19	1:0,3	Ninguno

10 FB = base libre

Ejemplo 2. Análisis de estabilidad de sales y/o cocristales de sepiapterina

La estabilidad de las sales y/o cocristales preparados se analizó después de 1 y 2
 5 semanas a 25 °C y 60 % de humedad relativa y 40 °C y 75 % de humedad relativa.
 Los resultados se resumen en la Tabla 16 a continuación. Sorprendentemente, de
 todas las sales y/o cocristales ensayados, la sal y/o cocrystal de fosfato, la sal y/o
 cocrystal de tartrato y la sal y/o cocrystal de nicotinato fueron notablemente más
 estables que los otros. Ninguna de las sales y/o cocristales de fosfato, tartrato o
 10 nicotinato experimentó un cambio de forma durante la prueba de estabilidad, y cada
 uno de ellos retuvo una pureza superior al 97 % durante las dos semanas del
 estudio. De hecho, tanto el tartrato como el nicotinato retuvieron una pureza superior
 al 99 %.

15 Tabla 16. Resumen de los resultados del estudio de estabilidad

Sal	Punto de tiempo	Condición	Cambio de forma	Pureza (% de área)	Pureza vs. Inicial (%)
Fosfato	Inicial	NA	NA	96,75	NA
	1 semana	25 °C/60 % HR	No	95,35	98,6
		40 °C/75 % HR	No	95,91	99,1
	2 semanas	25 °C/60 % HR	No	95,87	99,1
		40 °C/75 % HR	No	94,50	97,7

L-tartrato	Inicial	NA	NA	99,75	NA
	1 semana	25 °C/60 % HR	No	98,61	99,9
		40 °C/75 % HR	No	99,06	99,3
	2 semanas	25 °C/60 % HR	No	99,39	99,6
		40 °C/75 % HR	No	99,00	99,3
Glicolato	Inicial	NA	NA	99,19	NA
	1 semana	25 °C/60 % HR	Glicolato y base libre	98,93	99,7
		40 °C/75 % HR	Glicolato y base libre	98,54	99,3
	2 semanas	25 °C/60 % HR	Glicolato y base libre	98,86	99,7
		40 °C/75 % HR	Glicolato y base libre	98,52	99,3
Fumarato	Inicial	NA	NA	99,46	NA
	1 semana	25 °C/60 % HR	No	99,39	99,9
		40 °C/75 % HR	No	99,15	99,7

	2 semanas	25 °C/60 % HR	Fumarato y base libre	99,25	99,7
		40 °C/75 % HR	Fumarato y base libre	98,98	99,5
Gentisato	Inicial	NA	NA	94,35	NA
	1 semana	25 °C/60 % HR	Gentisato y base libre	97,66	103,5
		40 °C/75 % HR	Gentisato y base libre	96,89	102,7
	2 semanas	25 °C/60 % HR	Gentisato y base libre	97,00	102,8
		40 °C/75 % HR	Gentisato y base libre	93,37	102,1
Malonato	Inicial	NA	NA	99,45	NA
	1 semana	25 °C/60 % HR	Malonato y base libre	99,39	99,9
		40 °C/75 % HR	Malonato y base libre	99,14	99,7

	2 semanas	25 °C/60 % HR	Malonato y base libre	99,23	99,8
		40 °C/75 % HR	Malonato y base libre	97,81	98,3
HCl	Inicial	NA	NA	93,94	NA
	1 semana	25 °C/60 % HR	No	97,19	103,5
		40 °C/75 % HR	No	89,25	95,0
	2 semanas	25 °C/60 % HR	No	91,84	97,8
		40 °C/75 % HR	No	84,16	89,6
Metanosulfonato	Inicial	NA	NA	91,14	NA
	1 semana	25 °C/60 % HR	No	95,26	104,5
		40 °C/75 % HR	No	88,68	97,3
	2 semanas	25 °C/60 % HR	No	91,95	100,9
		40 °C/75 % HR	No	85,97	94,3
Nicotinato	Inicial	NA	NA	97,16	NA

	1 semana	25 °C/60 % HR	No	97,43	100,3
		40 °C/75 % HR	No	97,30	100,2
	2 semanas	25 °C/60 % HR	No	97,45	100,3
		40 °C/75 % HR	No	97,41	100,3
Toluenosulfonato	Inicial	NA	NA	96,84	NA
	1 semana	25 °C/60 % HR	No	94,19	97,3
		40 °C/75 % HR	No	89,11	92,0
	2 semanas	25 °C/60 % HR	No	91,40	94,4
		40 °C/75 % HR	No	88,12	91,0
Bencenosulfonato	Inicial	NA	NA	90,20	NA
	1 semana	25 °C/60 % HR	No	90,68	100,5
		40 °C/75 % HR	No	82,63	91,6
	2 semanas	25 °C/60 % HR	No	86,37	95,8
		40 °C/75 % HR	No	82,65	91,6

Sulfato	Inicial	NA	NA	97,33	NA
	1 semana	25 °C/60 % HR	No	95,22	97,80
		40 °C/75 % HR	No	89,44	91,9
	2 semanas	25 °C/60 % HR	No	93,46	96,0
		40 °C/75 % HR	No	88,2	90,6

NA = no aplicable; RH = humedad relativa

Ejemplo 3. Solubilidad y desproporción de diversas sales y/o cocristales de sepiapterina

5

Se evaluó la solubilidad cinética para las sales de nicotinato, fosfato, L-tartrato y fumarato y/o cocristales de sepiapterina en agua y Mezcla oral Medisca. Se realizó difracción de rayos X en polvo (XRPD) para los sólidos residuales para identificar el cambio de forma/desproporción. Los sólidos se suspendieron en el medio con una concentración objetivo de ~ 7 mg/ml (calculado por base libre). Las suspensiones se agitaron en una incubadora giratoria a 25 rpm durante 1, 4 y 24 horas. En cada punto de tiempo, se pipeteó 1 ml de la suspensión para centrifugación a 10000 rpm (2 min) y filtración a través de una membrana de 0,45 µm para obtener sobrenadante para pruebas de solubilidad y pH por HPLC, los sólidos residuales se analizaron por XRPD. Los resultados de solubilidad se resumen en las Tablas 17 - 20.

10

15

Tabla 17. Resumen de solubilidad de sal y/o cocrystal de nicotinato

Media	Punto de tiempo (h)	Temp. (°C)	Solubilidad (mg/ml)*	Pureza (% de área)#	Observación	Cambio de forma	pH
Agua	1	RT	1,5	98,97	Túrbido	Sí	2,1
	4		2,3	99,04	Túrbido	Sí	2,1
	24		1,8	96,54	Túrbido	Sí	2,1
Mezcla oral Medisca	1		2,6	99,76	Túrbido	Sí	2,1
	4		3,1	99,60	Túrbido	Sí	2,1
	24		3,5	97,00	Túrbido	Sí	2,1

*: Calculado usando base libre.

#: Se dosificó una cantidad excesiva de muestra de sal para medir la solubilidad, lo que puede conducir a un enriquecimiento de impurezas en el sobrenadante, por lo que los datos de pureza son solo para referencia.

5

Tabla 18. Resumen de solubilidad de la sal y/o cocrystal de fosfato

Media	Punto de tiempo (h)	Temp. (°C)	Solubilidad (mg/ml)*	Pureza (% de área)#	Observación	Cambio de forma	pH
Agua	1	RT	1,7	89,92	Túrbido	Sí	2,1
	4		2,0	89,52	Túrbido	Sí	2,1
	24		1,9	82,64	Túrbido	Sí	2,1
Mezcla oral Medisca	1		2,5	99,23	Túrbido	Sí**	3,1
	4		3,2	98,95	Túrbido	Sí**	3,1
	24		2,1	87,63	Túrbido	Sí**	3,1

*: Calculado usando base libre.

** : Baja cristalinidad.

#: Se dosificó una cantidad excesiva de muestra de sal para la medición de la solubilidad, lo que puede conducir a un enriquecimiento de impurezas en el sobrenadante, por lo que los datos de pureza son solo de referencia.

5 Tabla 19. Resumen de solubilidad de la sal y/o cocrystal de L-tartrato

Media	Punto de tiempo (h)	Temp. (°C)	Solubilidad (mg/ml)*	Pureza (% de área)#	Observación	Cambio de forma	pH
Agua	1	RT	1,6	99,34	Túrbido	Sí	2,5
	4		1,8	99,07	Túrbido	Sí	2,5
	24		1,8	95,61	Túrbido	Sí	2,5
Mezcla oral Medisca	1		2,0	99,68	Túrbido	Sí	3,3
	4		2,5	99,54	Túrbido	Sí	3,3
	24		3,2	95,67	Túrbido	Sí	3,3

*: Calculado usando base libre.

#: Se dosificó una cantidad excesiva de muestra de sal para la medición de la solubilidad, lo que puede conducir a un enriquecimiento de impurezas en el sobrenadante, por lo que los datos de pureza fueron solo de referencia.

10

Tabla 20. Resumen de solubilidad de sal y/o cocrystal de fumarato

Media	Punto de tiempo (h)	Temp. (°C)	Solubilidad (mg/ml)*	Pureza (% de área)#	Observación	Cambio de forma	pH
Agua	1	RT	1,2	98,39	Túrbido	No	3,1
	4		1,4	98,19	Túrbido	No	3,1
	24		1,5	95,43	Túrbido	No	3,1

Mezcla	1		2,2	99,74	Túrbido	No**	4,0
oral	4		3,1	99,60	Túrbido	No**	4,0
Medisca	24		2,9	96,54	Túrbido	No**	4,0

*: Calculado usando base libre.

** : Baja cristalinidad

#: Se dosificó una cantidad excesiva de muestra de sal para la medición de la solubilidad, lo que puede conducir a un enriquecimiento de impurezas en el sobrenadante, por lo que los datos de pureza fueron solo para referencia.

Resultados: Para las sales y/o cocristales de nicotinato, fosfato y L-tartrato, los sólidos residuales se convirtieron en base libre en agua y Mezcla oral Medisca después de 1 hora. Para la sal y/o cocrystal de fumarato, no se observó cambio de forma para los sólidos residuales en el agua mientras que la cristalinidad de los sólidos residuales disminuyó después de 1 hora en Mezcla oral Medisca. Sorprendentemente, de las doce formas de sal y/o cocristales diferentes estudiadas, la sal y/o cocrystal de fumarato fue la única sal y/o cocrystal que se encontró que tenía alta estabilidad en el estudio de estabilidad de forma sólida del Ejemplo 2 y no muestran evidencia de desproporción en el estudio de desproporción.

Otras realizaciones

Si bien la invención se ha descrito en relación con realizaciones específicas de la misma, se entenderá que es capaz de modificaciones adicionales y esta solicitud está destinada a cubrir cualquier variación, uso o adaptación de la invención que sigue, en general, los principios de la invención incluyen dichas desviaciones de la presente divulgación que entran dentro de la práctica conocida o habitual dentro de la técnica a la que pertenece la invención y pueden aplicarse a las características esenciales aquí expuestas anteriormente.