

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 785**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61J 3/02 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05739251 .6**

96 Fecha de presentación: **11.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1757293**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **Remedios para hiperfenilalaninemia sensible a BH4**

30 Prioridad:

11.05.2004 JP 2004141615

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

28.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

28.12.2012

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo, JP**

72 Inventor/es:

**SUGITA, OSAMU;
MATSUMOTO, MASAKO y
TAKAI, TOMOKAZU**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 785 T3

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

DESCRIPCIÓN

Remedios para hiperfenilalaninemia sensible a BH4

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a agentes terapéuticos para hiperfenilalaninemia sensible a tetrahidrobiopterina. En particular, la presente invención se refiere a un agente terapéutico para hiperfenilalaninemia sensible a tetrahidrobiopterina proporcionada en la forma de gránulos, gránulos finos, o jarabes secos que contiene clorhidrato de sapropterina como un ingrediente activo.

Antecedentes de la invención

La hiperfenilalaninemia es un trastorno metabólico congénito en el que el nivel en plasma de fenilalanina (Phe) permanece elevado. La enfermedad se divide en dos tipos con base en la enzima deficiente: Una es fenilcetonuria (PKU), también denominada deficiencia de PAH, causada por una fenilalanina hidroxilasa defectiva (PAH) y la otra es deficiencia de tetrahidrobiopterina causada por una biosíntesis interrumpida de tetrahidrobiopterina (BH4), una coenzima de PAH.

Cualquiera de estas enfermedades es heredada como un rasgo recesivo autosómico y se caracteriza por la incapacidad del cuerpo para metabolizar fenilalanina a tirosina y la elevación resultante del nivel de Phe en plasma. La hiperfenilalaninemia afecta severamente funciones del sistema nervioso central. No se observan síntomas aparentes en los recién nacidos pero comienza gradualmente un retraso psicomotor cinco o seis meses después del nacimiento, a menudo con la manifestación de espasmos y otros síntomas graves. Cuando se deja sin tratar, la enfermedad deriva en defectos mentales graves. Otros síntomas incluyen EEG anormal y deficiencias de melanina, tal como cabello rojo y piel blanca. Por lo tanto, a los neonatos se les vigila la hiperfenilalaninemia durante el período neonatal (tres a cinco días después del nacimiento) antes del comienzo de los síntomas. Los gobiernos de los Estados Unidos, los países europeos desde la década del 70, y Japón desde 1977 han adoptado este enfoque.

La observación de recién nacidos es una prueba diseñada para medir el nivel de Phe en sangre. La alimentación con leche materna o artificial que contenga Phe se detendrá para los recién nacidos diagnosticados por la prueba de observación como portadores de fenilcetonuria. Después, los bebés siguen un régimen de dieta especial con la administración de leche libre de Phe y continúan con una dieta baja en Phe a medida que crecen. Esta terapia de dieta se pretende para mantener la ingesta de Phe baja y mantener un nivel constante de Phe en sangre.

Literalmente, todos los materiales alimenticios que contienen proteínas contienen fenilalanina como parte de sus proteínas. Por lo tanto, la terapia de dieta baja en Phe en general requiere evitar el alimento con proteínas y suministrar a través de la "leche terapéutica" los otros aminoácidos esenciales también reducidos en el alimento. Tales terapias de dieta no sólo le cuestan a los pacientes y sus familias mucho esfuerzo y dinero, sino que también a veces son dolorosas para los pacientes que siguen el régimen de dieta estricta.

Anteriormente se consideraba que los pacientes necesitarían recibir la dieta baja en Phe hasta que alcanzaran los 15 años de edad, momento en el que el cerebro se ha desarrollado completamente. Sin embargo, los estudios de seguimiento de pacientes han revelado que los pacientes necesitan seguir una dieta baja en Phe a lo largo de toda su vida. Se ha informado que cuando las mujeres embarazadas con fenilcetonuria fracasan al controlar sus niveles de Phe en sangre antes o durante el embarazo y como un resultado tienen un alto nivel de Phe en sangre, los recién nacidos tendrán un alto riesgo de retraso mental o microencefalia.

Además de las terapias de dieta, se ha desarrollado un tipo de tetrahidrobiopterina de aparición natural (comúnmente denominada "clorhidrato de sapropterina" o "sapropterina" en DCI) como un tratamiento para la hiperfenilalaninemia atípica, la deficiencia de BH4 causada por una deficiencia en la dihidrobiopterina sintetasa o dihidropteridina reductasa. Para compensar el agotamiento de tirosina y mantener el nivel de Phe en sangre, generalmente se administra clorhidrato de sapropterina solo o en combinación con una preparación de Levodopa o 5-hidroxitriptófano, siendo cada uno un precursor de un neurotransmisor derivado de tirosina. Sin embargo, el fármaco puede no proporcionar un efecto suficiente y a menudo se utiliza con la terapia de dieta. La BH4 no puede reducir el nivel de Phe en sangre cuando se administra a pacientes con deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (PAH) o fenilcetonuria (PKU) causada por la deficiencia de PAH. Por lo tanto, la terapia de dieta baja en Phe se ha considerado el único tratamiento efectivo para estas enfermedades.

Desde 1999, se ha informado de casos en los diagnósticos diferenciales de la deficiencia de BH4 en los que el nivel de Phe en sangre se reduce durante la prueba de tolerancia a BH4 en respuesta a la administración de BH4 a pesar de que los resultados del análisis de pteridina en sangre u orina o la prueba de ensayo de DHPR de glóbulos rojos sugieren la presencia de la deficiencia de PAH. Estos casos se han identificado como una nueva enfermedad y se denominan hiperfenilalaninemia sensible a BH4 o deficiencia de PAH sensible a BH4. Dado que la administración de únicamente clorhidrato de sapropterina, o BH4, ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de hiperfenilalaninemia sensible a BH4, para lo que el único tratamiento disponible ha sido una terapia de dieta, el desarrollo de tratamientos efectivos para la enfermedad, en particular, el desarrollo de preparaciones

efectivas de clorhidrato de sapropterina es una tarea urgente.

El tratamiento de hiperfenilalaninemia sensible a BH4 debe comenzar inmediatamente una vez que un recién nacido sea diagnosticado con la enfermedad en la observación de recién nacidos. Por esta razón, debe proporcionarse clorhidrato de sapropterina en una forma farmacéutica adecuada para uso en recién nacidos.

- 5 De hecho, la forma farmacéutica de clorhidrato de sapropterina debe ser adecuada para uso en pacientes de todas las edades dado que los pacientes necesitan el tratamiento con el fármaco a lo largo de toda su vida.

Dado que los pacientes pueden oscilar en un intervalo etario de recién nacidos unos pocos días después del nacimiento, a adultos y ancianos, la preparación de clorhidrato de sapropterina debe contener el fármaco en dosis diferentes con base en el peso corporal (o edad) de los pacientes, o debe proporcionarse en una forma farmacéutica que pueda proporcionar fácilmente el fármaco en dosis diferentes con base en el peso corporal (o edad) de los pacientes. Para facilitar la formulación, la forma farmacéutica preferentemente permite una determinación simple de la dosis.

10 Por ejemplo, cuando se utiliza clorhidrato de sapropterina para tratar la hiperfenilalaninemia atípica causada por una deficiencia en la dihidrobiopterina sintetasa o dihidropteridina reductasa, el fármaco se administra en una dosis de 2 a 5 mg/kg/día. Esto corresponde a 6 a 15 mg/día para un recién nacido de 3 kg y 120 a 300 mg/día para un adulto de 60 kg. Por lo tanto, el intervalo de dosificación de clorhidrato de sapropterina que debe administrarse por una preparación dada es considerablemente más amplio que el de otros fármacos.

Los productos farmacéuticos que frecuentemente se administran a pacientes de grupos etarios diferentes, que oscilan de lactantes, a niños y adultos a menudo se preparan en dos preparaciones diferentes: para niño y para adulto. Sin embargo, la hiperfenilalaninemia, un trastorno metabólico congénito, es una enfermedad extremadamente rara. El número total de casos hallados por las pruebas de observación masiva de recién nacidos llevadas a cabo en Japón entre 1977 y 1988 fue de 405, de los que 247 eran fenilcetonuria y 17 eran deficiencia de BH4. Esto es equivalente a únicamente uno cada 600.000 bebés.

25 Si bien el fármaco es esencial a los pacientes, es deseable, desde el punto de vista del personal médico, que el fármaco se formule en una preparación simple que pueda administrarse a pacientes de todas las edades debido a la escala de producción y almacenamiento. Sin embargo, la poca estabilidad en almacenamiento y la irritación del clorhidrato de sapropterina requieren el desarrollo de preparaciones más efectivas que las utilizadas en la actualidad.

Documento de Patente 1: Patente Japonesa Núm. 2761104

30 Documento de Patente 2: Patente Japonesa Expuesta al Público Núm. Sho 61-277618

Documento de Patente 3: Patente Japonesa Expuesta al Público Núm. Sho 63-267781

Documento de Patente 4: Patente Japonesa Expuesta al Público Núm. Hei 10-338637

Documento de No Patente 1: S. Kure et al. "Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency" Journal of Pediatrics, vol. 135, No. 3, 1999, pp. 375-378

35 Documento de No Patente 2: R. Cerone et al. "Long-term follow-up of a patient with mild tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria" Molecular Genetics and Metabolism 81 (2004), pp. 137-139

Documento de No Patente 3: "Foundation and activity of Special Committee for Selecting Therapeutic Standards for the Treatment of Tetrahydrobiopterin (BH4)-Responsive Hyperphenylalaninemia" Tokusyu Milk Jijo, No. 30, Nov (2000), pp. 77-79

40 Documento de No Patente 4: "Research Report 1 by Special Committee for Selecting Therapeutic Standards for the Treatment of Tetrahydrobiopterin (BH4)-Responsive Hyperphenylalaninemia" Tokusyu Milk Jijo, No. 37, Nov (2001), pp. 71-73

Documento de No Patente 5: "Research Report 2 by Special Committee for Selecting Therapeutic Standards for the Treatment of Tetrahydrobiopterin (BH4)-Responsive Hyperphenylalaninemia" Tokusyu Milk Jijo, No. 38, Nov (2002), pp. 44-59

Exposición de la invención

Problemas a ser resueltos por la invención

En vista del estado de la técnica actual descrito con anterioridad, es un objetivo de la presente invención proporcionar una preparación de clorhidrato de sapropterina que sea altamente estable durante el almacenamiento y que pueda administrar clorhidrato de sapropterina, un agente terapéutico efectivo para el tratamiento de hiperfenilalaninemia sensible a tetrahydrobiopterina, a pacientes de un amplio intervalo de edades, que oscilan de lactantes a adultos, en

una preparación simple.

Medios para resolver los problemas

Los aspectos esenciales de la presente invención comprenden los siguientes:

- 5 (1) Una preparación farmacéutica para el tratamiento de hiperfenilalaninemia sensible a BH4 proporcionada en la forma de gránulos, gránulos finos o jarabe seco, que comprende:
2,5 a 20% en peso de clorhidrato de sapropterina como un ingrediente activo; y aluminometasilicato de magnesio o dihidrato de fosfato de calcio dibásico como un agente saborizante; siendo la preparación adecuada para uso en pacientes de todas las edades, que oscilan de lactantes a adultos.
- 10 (2) La preparación farmacéutica de acuerdo con (1), que además contiene un agente colorante que es estable frente a los ácidos y la oxidación.
- (3) La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) o (2), en la que el contenido de humedad de la preparación es del 0,9% o menos.
- (4) La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a (3), que además contiene ácido ascórbico o clorhidrato de L-cisteína como un estabilizador.
- 15 (5) La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a (4), que contiene 5 a 10% en peso de clorhidrato de sapropterina como un ingrediente activo.
- (6) La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a (5), en la que durante el procedimiento de preparación el agente saborizante se mezcla y amasa con clorhidrato de sapropterina en presencia de agua.
- (7) La preparación farmacéutica de acuerdo con (2), en la que el agente colorante es riboflavina.
- 20 (8) La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a (7), en la que el contenido de humedad de la preparación (pérdida tras el secado) se controla por el secado de los gránulos formados en un secador de lecho fluidizado.
- (9) La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a (8) en la que el contenido de humedad de la preparación (pérdida tras el secado) se controla por el secado de los gránulos formados en un secador de lecho fluidizado durante 15 minutos o más.
- 25 (10) La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a (9), en la que el gránulo, el gránulo fino, o el jarabe seco está contenido en un envase que bloquea la humedad externa.
- (11) La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a (10), en la que el gránulo, el gránulo fino, o el jarabe seco está contenido en un envase que bloquea la humedad externa por el uso de un material de envase a prueba de humedad.
- 30 (12) La preparación farmacéutica de acuerdo con (11), en el que el material de envase a prueba de humedad tiene una permeabilidad a la humedad menor que 30 g/m²/día.
- (13) La preparación farmacéutica de acuerdo con (1), que además contiene riboflavina como un agente colorante, teniendo la preparación un contenido de humedad del 0,9% o menos y comprendiendo la preparación 5 a 10 % en peso de clorhidrato de sapropterina.
- 35

Ventajas de la invención

- 40 La preparación de la presente invención puede utilizarse para administrar clorhidrato de sapropterina, un tratamiento efectivo para hiperfenilalaninemia sensible a tetrahidrobiopterina, a pacientes de un amplio intervalo de edades, que oscilan de lactantes a adultos, en una preparación simple. No sólo la preparación es altamente efectiva, sino que también tiene buena capacidad de ingestión y es estable durante el almacenamiento.

Por lo tanto, la preparación puede ser aplicable a pacientes de todas las edades, que oscilan de lactantes, que son incapaces de tragar, a ancianos, que están experimentando dificultades para tragar, de manera que se administre el fármaco en un amplio intervalo de dosis requerido por los diferentes grupos etarios.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

- 45 La presente invención se describirá ahora en detalle específico con referencia a los ejemplos y ejemplos de prueba en los que se formulan preparaciones diferentes.

En el transcurso del presente esfuerzo por formular una preparación que contenga clorhidrato de sapropterina, los

inventores de la presente han llamado la atención al hecho de que el clorhidrato de sapropterina puede administrarse a pacientes de un amplio intervalo etario, que oscila de recién nacidos a adultos, en una preparación simple cuando se formula en formas farmacéuticas tales como polvos (*por ej.*, gránulos y gránulos finos) y jarabes secos.

- 5 A diferencia de las formas farmacéuticas tales como comprimidos y cápsulas, que son inadecuadas para administración a lactantes, que son incapaces de tragar, y ancianos, que tienen dificultades para tragar, los polvos (*por ej.*, gránulos y gránulos finos) y jarabes secos son fácilmente ingeribles para aquellos pacientes. Además, estas formas farmacéuticas pueden formarse en soluciones cuando sea necesario.

- 10 Además, los polvos (*por ej.*, gránulos y gránulos finos) y jarabes secos son adecuados para administrar el fármaco en un amplio intervalo de dosis. Por ejemplo, si se utilizan comprimidos para cubrir tal amplio intervalo de dosis, tales comprimidos deben formularse de manera tal que un comprimido simple contenga una dosis simple del fármaco pretendido para un infante. Dado que uno de dichos comprimidos da la unidad de dosis mínima, puede que los adultos necesiten tomar hasta varias decenas de tales comprimidos a la vez para cubrir las dosis requeridas. Esto no es práctico.

- 15 Las preparaciones proporcionadas en la forma de polvos (*por ej.*, gránulos y gránulos finos) y jarabes secos también se prefieren dado que la velocidad a la que el fármaco pasa el tracto gastrointestinal no se desvía en forma significativa cuando se administra en estas formas farmacéuticas.

- 20 Cuando la preparación proporcionada en la forma de polvos (*por ej.*, gránulos y gránulos finos) y jarabes secos se pretende para uso en lactantes y niños pequeños, se prefiere que la preparación se formule en un volumen lo más pequeño posible dado que estos pacientes tienen dificultades para ingerir en forma oral grandes volúmenes. Tomando en cuenta este aspecto, la preparación contiene clorhidrato de sapropterina, el ingrediente activo, en una cantidad de 2,5% a 20% y más preferentemente en una cantidad de 5% a 10%. La más preferida de las preparaciones contiene el fármaco en una cantidad de 10% dado que tal preparación facilita la prescripción del fármaco en dosis diferentes y ayuda a reducir el riesgo de una prescripción errónea.

- 25 En la formulación de clorhidrato de sapropterina en una preparación en la forma de polvos (*por ej.*, gránulos y gránulos finos) y jarabes secos, deben considerarse los siguientes puntos:

(1) Debe reducirse el sabor agrio o acre desagradable de la preparación que resulta de la naturaleza del clorhidrato de sapropterina.

(2) La preparación debe ser estable.

- 30 (3) Que la descomposición de clorhidrato de sapropterina, el ingrediente activo, es en sí misma probable en presencia de humedad. Por lo tanto, la estabilidad del clorhidrato de sapropterina debe asegurarse durante el procedimiento para formar el fármaco en una preparación o en el caso en que el fármaco entre en contacto con materiales desestabilizantes utilizados en el procedimiento.

- 35 Por lo tanto se han formulado preparaciones de gránulos que contienen 2,5%, 5% y 10% de clorhidrato de sapropterina y una preparación de gránulo fino que contiene 10% de clorhidrato de sapropterina.

Ejemplo 1: Preparaciones que contienen cantidades diferentes de ingrediente activo, y su capacidad de ingestión.

Se prepararon en la manera descrita a continuación diferentes preparaciones de gránulos que contienen 2,5%, 5% y 10% de clorhidrato de sapropterina, así como una preparación de gránulo fino que contiene 10% de clorhidrato de sapropterina.

- 40 Cada una de las preparaciones tenía una formulación (Cantidades de componentes expresadas en mg) mostrada en la Tabla 1 a continuación. Cada preparación se evaluó por capacidad de ingestión.

- 45 Cada preparación de gránulo se preparó de la siguiente manera: se mezclaron entre sí clorhidrato de sapropterina, D-manitol e hidroxipropilcelulosa poco sustituida. Mientras tanto, se dispersó riboflavina en una solución acuosa que contenía povidona, ácido ascórbico, y clorhidrato de L-cisteína para hacer una solución aglutinante. La solución aglutinante se añadió a la mezcla de clorhidrato de sapropterina. Después, se añadió agua y la mezcla se amasó. El producto amasado se extruyó en gránulos, que a su vez se secaron y dimensionaron para obtener una preparación de gránulo deseada.

- 50 La preparación de gránulo fino se preparó de la siguiente manera: se mezclaron entre sí clorhidrato de sapropterina y D-manitol. Mientras tanto, se dispersó riboflavina en una solución acuosa que contenía hidroxipropilcelulosa para hacer una solución aglutinante. La mezcla de clorhidrato de sapropterina se granuló en un procedimiento de granulación en lecho fluidizado mientras se pulverizaba con la solución aglutinante. Los gránulos se secaron y dimensionaron para obtener una preparación deseada.

(Tabla 1)

Ejemplos de Preparación		1	2	3a	4
Ingrediente activo o aditivos		Gránulo 2,5%	Gránulo 5%	Gránulo 10%	Gránulo fino 10%
5	Ingrediente activo	25,0	50,0	100,0	100,0
	Excipiente	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
	Agente desintegrante	50,0	50,0	50,0	-
	Aglutinante	12,0	12,0	12,0	-
10	Aglutinante	-	-	-	25,0
	Estabilizador	5,0	5,0	5,0	-
	Estabilizador	2,5	2,5	2,5	-
	Agente colorante	Cantidades ínfimas	-	-	-
15	Agente colorante	-	Cantidades ínfimas	Cantidades ínfimas	Cantidades ínfimas
	Agente saborizante	Cantidades ínfimas	-	-	-
Total		1000	1000	1000	1000

Evaluación por capacidad de ingestión 1

20 Cada una de las preparaciones obtenidas con anterioridad se evaluó por capacidad de ingestión, como sigue:

Individuos: Tres adultos de veinte a cuarenta años.

Procedimiento de prueba: Se pidió a los individuos ingerir 0,5 g de cada preparación y mantener la preparación en la faringe durante aproximadamente 5 segundos. Después, se les pidió calificar la acritud que sentían en una escala de 1 a 5 con 1 siendo "más acre" y 5 siendo "no acre".

25 Los resultados se sintetizan en la Tabla 2 a continuación.

(Tabla 2)

Ejemplos de Preparación	1	2	3a	4
Preparaciones	Gránulo 2,5%	Gránulo 5%	Gránulo 10%	Gránulo fino 10%
Capacidad de ingestión (Acritud)	4,0	3,6	1,7	2,0

30 Como puede observarse a partir de los resultados de la Tabla 2, la preparación de gránulo 2,5% del Ejemplo de Preparación 1 se calificó ligeramente acre aunque la acritud no era tan fuerte como para dificultar la ingestión. La preparación de gránulo 5% del Ejemplo de Preparación 2 se calificó moderadamente acre y su capacidad de ingestión fue relativamente baja. La preparación de gránulo 10% del Ejemplo de Preparación 3a y la preparación de gránulo fino 10% del Ejemplo de Preparación 4 se calificaron fuertemente agrias y acres, lo que indica una capacidad de ingestión muy baja.

Por lo tanto se condujeron estudios para hallar enfoques para reducir el sabor agrio o acre de la preparación.

35 Cuando se producen sabores desagradables, tal como el sabor amargo, en gránulos o formas farmacéuticas debido a la presencia de ingredientes activos, generalmente se aplica un revestimiento para esconder tales sabores. No sólo este enfoque complica el procedimiento de producción, sino que el agente de revestimiento también puede afectar la absorción oral, la uniformidad y otras propiedades de la preparación.

Por lo tanto, se han llevado a cabo estudios adicionales para establecer un enfoque para mejorar la capacidad de ingestión de la preparación sin afectar las propiedades físicas de la preparación, tal como la propiedad desintegrante, y con un procedimiento de preparación simple.

Para reducir el sabor agrio y acre de la preparación, se utilizó sacarosa, fructosa, sacárido de sodio y otros edulcorantes intensos como un sustituto para D-manitol para ver si los edulcorantes intensos podían debilitar el sabor agrio percibido de la preparación. Resultó que el sabor agrio se redujo y la capacidad de ingestión de la preparación se mejoró en cierto punto cuando se añadió sacarosa, fructosa o sacárido de sodio. Por lo tanto, se prepararon preparaciones por el uso de estos tres edulcorantes y se estudiaron sus estabilidades con el paso del tiempo, sólo para descubrir que en cada caso la apariencia de estas preparaciones se vio significativamente afectada con el paso del tiempo, según lo descrito en el Ejemplo 2 a continuación.

Ejemplo 2

Se mezcló clorhidrato de sapropterina en una proporción de 1:5 con cada uno de los tres edulcorantes descritos con anterioridad. Se colocaron 2 g de la mezcla en un vial de vidrio y el vial se dejó destapado a 40°C, 75% de HR, para evaluar la estabilidad de la preparación y clorhidrato de sapropterina. A diferencia de la preparación libre de edulcorante, que mantuvo la misma apariencia y el contenido comparable de ingrediente activo luego de un período de almacenamiento de 8 semanas, todas las preparaciones con adición de edulcorante cambiaron su color luego de 2 semanas de almacenamiento. Las preparaciones en las que se utilizó sacarosa y fructosa incluso experimentaron deliquesencia. Estos resultados se muestran en la Tabla 3. El clorhidrato de sapropterina restante se cuantificó por cromatografía líquida que puede diferenciar clorhidrato de sapropterina de sus análogos. El área del pico para clorhidrato de sapropterina se determinó y se utilizó para calcular el clorhidrato de sapropterina restante (El mismo procedimiento se siguió en otros ejemplos).

(Tabla 3)

Edulcorantes	Apariencia inicial	Período de almacenamiento	Apariencia luego del almacenamiento	Cant. % de clorhidrato de sapropterina restante luego del almacenamiento
Ninguno	Blanco amarillento	8 semanas	Blanco amarillento	98,7
Sacarosa	Blanco amarillento	2 semanas	Rojo amarillento muy oscuro (Deliquesencia)	No medida
Fructosa	Blanco amarillento	2 semanas	Rojo amarillento muy oscuro (Deliquesencia)	No medida
Sacárido de sodio	Blanco amarillento	2 semanas	Rojo amarillento oscuro	No medida

Por lo tanto se ha intentado reducir la sensibilidad de la cavidad oral al sabor y la acritud del fármaco, en lugar de esconder el sabor agrio con edulcorantes, y se añadió como un agente saborizante una sustancia que puede enmascarar el sabor del clorhidrato y reducir la sensibilidad directa de la cavidad oral. De las numerosas sustancias aceptables para uso farmacéutico cuya posibilidad de uso en la preparación de la presente invención se ha examinado, los antiácidos, compuestos que pueden reducir la acidez del clorhidrato, parecen ser efectivos y se han estudiado en primer lugar.

Los ejemplos de la sustancia del agente saborizante incluyen aluminometasilicato de magnesio, fosfato de calcio dibásico dihidrato, carbonato de calcio, acetato de calcio, bicarbonato de sodio, carbonato de magnesio, hidrogenofosfato disódico dodecahidrato y polifosfato de sodio. Entre estos, se excluyó acetato de calcio debido a su dosis limitada (dosis diaria máxima = 9,2 mg). Por lo tanto, se han formulado preparaciones que contienen los otros agentes saborizantes y se ha estudiado su capacidad de ingestión.

Ejemplo 3: Adición de agentes saborizantes y capacidad de ingestión

Se prepararon diferentes preparaciones de gránulo, cada una contenía 10% de clorhidrato de sapropterina, de acuerdo con las fórmulas mostradas en la Tabla 4 a continuación (Cantidades de componentes expresadas en mg). Estas preparaciones se evaluaron por capacidad de ingestión. Cada preparación se preparó de la misma manera descrita en el Ejemplo 1.

Dado que las preparaciones de gránulo 2,5% se clasificaron en el Ejemplo 1 como no causantes de dificultades tras la ingestión, se asumió que el intervalo de pH obtenido cuando los gránulos 2,5% se disolvieron en una solución acuosa fue el intervalo de pH óptimo y se determinó la cantidad de cada agente saborizante de manera tal que el pH se mantuviera dentro de este intervalo.

5

(Tabla 4)

	Ejemplos de Preparación	5a	5b	6a	7	8	9	10	11
	Clorhidrato de sapropterina	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
10	D-manitol	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
	L-HPC	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
	Aluminometasilicato de magnesio	5,0	10,0	-	-	-	-	-	-
	Fosfato de calcio dibásico dihidrato	-	-	30,0 - 32,5	-	-	-	-	-
15	Carbonato de calcio	-	-	-	10,0 - 11,0	-	-	-	-
	Bicarbonato de sodio	-	-	-	-	20,0 - 22,5	-	-	-
	Carbonato de magnesio	-	-	-	-	-	12,5	-	-
20	Fosfato de hidrógeno disódico dodecahidrato	-	-	-	-	-	-	80,0	-
	Polifosfato de sodio	-	-	-	-	-	-	-	30,0
	Povidona	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
	Ácido ascórbico	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
25	Clorhidrato de L-cisteína	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
	Riboflavina	Cantidades ínfimas	Cantidades ínfimas	Cantidades ínfimas	Cantidades ínfimas	Cantidades ínfimas	Cantidades ínfimas	Cantidades ínfimas	Cantidades ínfimas
	Total	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

30 Evaluación por capacidad de ingestión 2

Las preparaciones obtenidas se evaluaron por capacidad de ingestión. El Ejemplo de Preparación 3a del Ejemplo 1 también se evaluó. La capacidad de ingestión de cada preparación se evaluó de la siguiente manera.

Individuos: Tres adultos entre los veinte y los cuarenta años.

35 Procedimiento de prueba: Se pidió a los individuos ingerir y evaluar los Ejemplos de Preparación 3a, 5a, 5b, 6a, 7, 8, 9, 10, y 11.

La capacidad de ingestión de cada preparación se evaluó por el sabor y la acritud, como sigue:

(1) Se pidió a los sujetos evaluar verbalmente el sabor.

(2) Se pidió a los sujetos evaluar la acritud en una escala de 1 a 5 siendo 1 el "más acre" y siendo 5 "no acre." Se compararon los resultados promedio.

Los resultados se muestran en la Tabla 5 a continuación.

(Tabla 5)

Ejemplos de Preparación	Agente Saborizante	Sabor	Acritud
3a	Ninguno	Sabor agrio intenso	1,7
5a	Aluminometasilicato de magnesio	Sabor agrio, sabor amargo ligero	3,0
5b	Aluminometasilicato de magnesio	Sabor agrio ligero	3,7
6a	Fosfato de calcio dibásico dihidrato	Sabor agrio ligero	3,8
7	Carbonato de calcio	Sabor agrio ligero	3,7
8	Bicarbonato de sodio	Sabor agrio ligero	4,3
9	Carbonato de magnesio	Sabor agrio ligero, sabor amargo	3,7
10	Hidrogenofosfato disódico dodecahidrato	Sabor agrio ligero, sabor salado	3,7
11	Polifosfato de sodio	Sabor agrio, sabor amargo	3,3

Los resultados de la Tabla 5 indican que cada uno de los Ejemplos de Preparación 5a, 5b, 6a, 7, 8, 9, 10 y 11 se clasificó como poseedor de una acritud reducida en comparación con el Ejemplo de Preparación 3a. Los Ejemplos de Preparación 9, 10 y 11 tenían cada uno una acritud reducida pero cada uno se clasificó como poseedor de un sabor desagradablemente amargo o salado derivado del agente saborizante. En contraste, cada uno de los Ejemplos de Preparación 5a, 5b, 6a, 7 y 8 se clasificó como poseedor de poco sabor desagradable.

Dado que los Ejemplos de Preparación 5a, 6a, 7, y 8 se clasificaron como no poseedores de sabor amargo o salado derivado del agente saborizante como poca acritud, después estas preparaciones se probaron por estabilidad. Específicamente, se colocaron 2 g de cada preparación de gránulo en viales de vidrio con 0,5 g de gel de sílice. Los viales se sellaron con un tapón de plástico y se almacenaron a 60°C durante 2, 4, y 8 semanas. Se midió el cambio en la apariencia de cada preparación y en el contenido del ingrediente activo, así como el contenido de los productos de degradación, la pérdida tras el secado, y el pH de una solución. El Ejemplo de Preparación 3a se utilizó como un control.

Resultó que el Ejemplo de Preparación 7 que contenía carbonato de calcio se volvió amarillo oscuro luego de 2 semanas, lo que muestra un cambio de color significativo a partir del estado inicial, mientras que el Ejemplo de Preparación 3a para servir como control permaneció amarillo pálido hasta 8 semanas, lo que muestra pocos cambios a partir del estado inicial. En el Ejemplo de Preparación 7, el porcentaje de contenido inicial de ingrediente activo se redujo a 98,6% luego de 2 semanas y a 94,9% luego de 8 semanas.

El Ejemplo de Preparación 8 que contenía bicarbonato de sodio también se volvió amarillo oscuro luego de 2 semanas, lo que muestra un cambio de color significativo a partir del estado inicial. El porcentaje de contenido inicial de ingrediente activo se redujo a 96,6% luego de 2 semanas y a 93,4% luego de 8 semanas.

Entonces, tanto carbonato de calcio (Ejemplo de Preparación 7) como bicarbonato de sodio (Ejemplo de Preparación 8) causaron cambios en el color en los gránulos y dieron lugar a una reducción significativa (a 95% o menos) en la cantidad del ingrediente activo luego de 8 semanas. Por lo tanto, se determinó que estos sabores no eran favorables.

Los resultados de la prueba de estabilidad (% de ingrediente activo restante) se muestran en la Tabla 6 a continuación.

(Tabla 6)

Condición de almacenamiento	Cant. % restante			
	Ejemplo de Preparación 5a	Ejemplo de Preparación 6a	Ejemplo de Preparación 7	Ejemplo de Preparación 8
Inicial	100,0	100,0	100,0	100,0
60°C, 8 semanas	96,2	96,8	94,9	93,4

Evaluación por capacidad de ingestión 3

Se evaluaron de este modo los Ejemplos de Preparación 5a, 6a y 4 por capacidad de ingestión.

La capacidad de ingestión de cada preparación se evaluó de la siguiente manera.

Individuos: Once adultos entre los veinte y los cincuenta años.

5 Procedimiento de prueba: Los individuos ingirieron las preparaciones de gránulo de los Ejemplos de Preparación 5a y 6a y la preparación de gránulo fino del Ejemplo de Preparación 4 en una secuencia aleatoria y en una manera ciega (Los individuos no sabían qué se les administraba) y se les pidió completar un cuestionario.

El cuestionario contenía evaluación de los siguientes cuatro criterios de sabor: (1) sabor agrio; (2) sabor amargo; (3) acritud; y (4) sabor de acritud restante. Cada criterio se clasificó en la siguiente escala (en el orden decreciente de capacidad de ingestión). Los resultados totales se compararon para cada criterio.

10	Sin sabor	0 puntos
	Sabor ligero	1 punto
	Sabor moderado	2 puntos
	Sabor intenso	3 puntos

Los resultados se sintetizan en la Tabla 7 a continuación.

15 (Tabla 7)

Criterios de Evaluación	Ejemplo de Preparación 5a	Ejemplo de Preparación 6a	Ejemplo de Preparación 4
Sabor agrio	19	11,5	25,5
Sabor amargo	7	8	11
Acritud	3	2	12
20 Sabor de acritud restante	1	1.5	9

Los resultados indican que las Preparaciones 5a y 6a sabían menos agrias y tenían menos sabor amargo y acritud que la Preparación 4, lo que prueba la alta capacidad de ingestión de las Preparaciones 5a y 6a. Por lo tanto, se utilizaron aluminometasilicato de magnesio y fosfato de calcio dibásico dihidrato como agentes saborizantes en la preparación de la presente invención.

25

Después, se estudiaron los procedimientos para mezclar estos agentes saborizantes.

Ejemplo 4

Se añadieron 100 mg de cada uno de los agentes saborizantes a 900 mg del gránulo fino 10% del Ejemplo de Preparación 4, que mostró que tenía una intensa acritud en el experimento precedente. Las mezclas se compararon con un control libre de agente saborizante (Ejemplo de Preparación 4). 200 mg de cada mezcla se disolvieron o suspendieron en 1 ml de agua purificada y se midió el pH de la solución/suspensión. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

30

(Tabla 8)

Saborizantes	Sabor	pH
35 Ninguno (Control)	Sabor agrio	1,4
Carbonato de calcio	Sabor agrio intenso y acritud aunque ligeramente más leve que el Control. Sabor dulce.	6,1
Hidrógenofosfato disódico dodecahidrato	Sabor agrio intenso y acritud aunque ligeramente más leve que el Control. Sabor salado.	2,3
40 Polifosfato de sodio	Sabor agrio intenso y acritud aunque ligeramente más leve que el Control.	5,2

Los resultados de la Tabla 8 indican que la adición de carbonato de calcio o polifosfato de sodio 10% (en peso) como un agente saborizante no mejoró significativamente la capacidad de ingestión (o, no redujo el sabor agrio o

la acritud) de la preparación cuando el agente saborizante se mezcló físicamente en la preparación, si bien el pH de su solución era casi neutro. En contraste, cuando se mezcló/amasó clorhidrato de sapropterina con el agente saborizante en presencia de agua de acuerdo con lo mostrado en la Tabla 5, la presencia de aproximadamente 1% (en peso) de carbonato de calcio o aproximadamente 3% de polifosfato de sodio fue suficiente para reducir el sabor agrio de la preparación a un grado que permite la ingestión de la preparación sin dificultad. El hidrogenofosfato disódico dodecahidrato redujo el sabor agrio de la preparación a un grado aceptable cuando se añadió en una cantidad de aproximadamente 8%.

Después, se estudiaron procedimientos para mezclar clorhidrato de sapropterina con los otros agentes saborizantes (*es decir*, aluminometasilicato de magnesio, fosfato de calcio dibásico dihidrato y bicarbonato de sodio).

Ejemplo 5

Cada agente saborizante se añadió a 1.000 mg de los gránulos 10% del Ejemplo de Preparación 3a, que mostró que tenía una acritud intensa en el experimento precedente. Las mezclas se compararon con control libre de agente saborizante (Ejemplo de Preparación 3a) por sabor. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

(Tabla 9)

Agente Saborizante	Cant. de Saborizantes	Sabor
Ninguno (Control)	Ninguna	Sabor agrio intenso y acritud
Aluminometasilicato de magnesio	10 mg	Sabor agrio intenso y acritud aunque ligeramente más leve que el Control.
Fosfato de calcio dibásico dihidrato	30 mg	Sabor agrio intenso y acritud aunque ligeramente más leve que el Control.
Bicarbonato de sodio	20 mg	Sabor agrio intenso y acritud aunque ligeramente más leve que el Control.

De acuerdo con lo mostrado en la Tabla 9, el sabor agrio y la acritud de la preparación no se redujeron en forma significativa por la mezcla física de cada uno de los agentes saborizantes con clorhidrato de sapropterina. En comparación, cuando los agentes saborizantes se mezclaron/amasaron con clorhidrato de sapropterina en presencia de agua, la preparación resultante tenía un sabor agrio o acritud significativamente reducido. Se presume que esto se debe simplemente a que la mezcla física de clorhidrato de sapropterina con el agente saborizante no puede lograr el clorhidrato irrite directamente la lengua y la faringe tras la ingestión de la preparación, mientras que la preparación hecha por la mezcla/amasado de clorhidrato de sapropterina con el agente saborizante en presencia de agua puede reducir la sensibilidad de la cavidad oral al sabor y la acritud dado que el clorhidrato de sapropterina se mezcla uniformemente con el agente saborizante en tal preparación.

Estos resultados indican que el agente saborizante actúa reduciendo significativamente el sabor agrio y la acritud de la preparación tras la ingestión cuando se mezcla/amaso con clorhidrato de sapropterina en presencia de agua. Si únicamente se mezcla en forma física con clorhidrato de sapropterina, el agente saborizante no puede mejorar significativamente la capacidad de ingestión de la preparación. El procedimiento de mezcla/amasado puede ser parte del procedimiento de producción común de los gránulos, gránulos finos y jarabes secos, o puede proporcionarse un procedimiento de mezcla/amasado separado.

Cuando el agente saborizante es aluminometasilicato de magnesio, este preferiblemente se utiliza en una cantidad de 5 a 10 mg en 1000 mg de una preparación que contiene clorhidrato de sapropterina 10%. El agente saborizante no puede proporcionar el efecto deseado de reducir la acritud cuando se utiliza en cantidades menores que 5 mg, mientras que puede causar el sabor amargo del aluminometasilicato de magnesio cuando se utiliza en cantidades que exceden los 10 mg. Cuando el agente saborizante es fosfato de calcio dibásico dihidrato, este preferiblemente se utiliza en una cantidad de 20 a 40 mg en 1.000 mg de una preparación que contiene clorhidrato de sapropterina 10%. El agente saborizante no puede proporcionar el efecto deseado de reducir la acritud cuando se utiliza en cantidades menores que 20 mg. Aunque el fosfato de calcio dibásico dihidrato puede utilizarse en cantidades mayores que 40 mg, no tiene que utilizarse en cantidades de exceso siempre y cuando se logre el efecto deseado. El agente saborizante preferiblemente se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% de una preparación que contiene clorhidrato de sapropterina 10%. Se prefiere que la cantidad del agente saborizante utilizada esté en un intervalo que no cause el sabor o aroma desagradable del agente saborizante.

Estas observaciones en conjunto explican porqué se utilizan saborizantes seleccionados de aluminometasilicato de magnesio y fosfato de calcio dibásico dihidrato en la preparación de la presente invención. Sin embargo,

permanece la preocupación de que estos agentes saborizantes puedan reducir la estabilidad de soluciones acuosas de la preparación dado que el clorhidrato de sapropterina es más estable bajo condiciones ácidas. Aunque las preparaciones farmacéuticas en la forma de gránulos, gránulos finos y jarabes secos generalmente se ingieren en forma oral en el estado en que se encuentren, pueden disolverse en agua cuando, por ejemplo, se administren a lactantes. Por lo tanto, también se examinó la estabilidad de las soluciones acuosas de la preparación.

Ejemplo 6

Se prepararon diferentes preparaciones con la adición de agentes saborizantes o libres de agentes saborizantes con o sin ácido ascórbico y clorhidrato de L-cisteína para actuar como estabilizadores. Las preparaciones se suspendieron en agua y las suspensiones se compararon en cuanto a estabilidad.

Concretamente, se prepararon diferentes preparaciones de acuerdo con las formulas mostradas en la Tabla 10 a continuación (Cantidades de componentes expresadas en mg). Se suspendió 1 g de cada una de las preparaciones en 25 ml de agua y la suspensión se almacenó a 25°C durante 24 horas bajo una condición de 1.000 LUX. Después, cada suspensión se analizó en cuanto al pH, la cantidad del ingrediente activo restante y la cantidad de análogos del ingrediente activo. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

(Tabla 10)

Núm. de Preparación	3a	3b	5a	5c	6a	6b
Clorhidrato de sapropterina	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
D-manitol	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Aluminometasilicato de magnesio	-	-	5,0	5,0	-	-
Fosfato de calcio dibásico dihidrato	-	-	-	30,0	30,0	30,0
Povidona	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Ácido ascórbico	5,0	-	5,0	-	5,0	-
Clorhidrato de L-cisteína	2,5	-	2,5	-	2,5	-
Riboflavina	Cant. ínfimas	Cant. ínfimas	Cant. ínfimas	Cant. ínfimas	Cant. ínfimas	Cant. ínfimas
Total	1000	1000	1000	1000	1000	1000

(Tabla 11)

Ejemplos de Preparación	Período de Almacenamiento	pH	Cant. % de ingrediente activo restante	Cant. % de análogos
3a	Inicial	1,93	100	0,01
	25°C, 1000Lux, 24 hrs	1,91	100,1	0,13
3b	Inicial	1,95	100	0,03
	25°C, 1000Lux, 24 hrs	1,93	98,3	1,93
5a	Inicial	1,99	100	0,00
	25°C, 1000Lux, 24 hrs	2,03	100,5	0,41
5c	Inicial	2,00	100	0,05
	25°C, 1000Lux, 24 hrs	2,04	96,4	3,24
6a	Inicial	2,34	100	0,01
	25°C, 1000Lux, 24 hrs	2,33	101,3	0,31
6b	Inicial	2,37	100	0,09
	25°C, 1000Lux, 24 hrs	2,33	95,6	3,82

Los resultados demuestran que cuando se suspende en agua, las preparaciones con adición de agente saborizante tenían una estabilidad ligeramente menor que las preparaciones libres de agente saborizante. Sin embargo, la adición de ácido ascórbico y clorhidrato de L-cisteína para actuar como estabilizadores mantuvo la estabilidad. Otros estabilizadores que pueden utilizarse en la preparación de la presente invención incluyen piro sulfito de sodio, tioglicerol, sulfito de sodio, bisulfito de sodio y edetato de sodio. La cantidad de ácido ascórbico utilizada es preferiblemente de 5 a 20 mg en 1000 mg de una preparación que contiene clorhidrato de sapropterina 10%. La cantidad de clorhidrato de L-cisteína utilizada es preferiblemente de 2,5 a 10 mg en 1.000 mg de preparación. El uso de muy poco estabilizador da lugar a una reducción de la estabilidad de la preparación suspendida en agua, mientras que el uso de demasiado estabilizador puede derivar en una estabilidad reducida de la preparación sólida. La adición de los estabilizadores no afectó los efectos de los agentes saborizantes tales como la potenciación de la capacidad de ingestión de la preparación y la estabilidad de la preparación y clorhidrato de sapropterina.

El clorhidrato de sapropterina, el ingrediente activo de la presente invención, cambia de color de su blanco original a marrón rojizo claro o amarillo cuando se descompone sólo en un pequeño grado. La descomposición se acelera en presencia de humedad. Una preparación que contiene una gran cantidad del ingrediente activo tiende a experimentar un cambio de color significativo. Por lo tanto, el objetivo fue hacer preparaciones que fueran menos susceptibles al cambio de color dado que el cambio de color puede preocupar a los pacientes, si bien no afectando la eficacia de la preparación farmacéutica.

Primero se intentó un enfoque para ocultar el cambio de color. En general, se aplican revestimientos o agentes colorantes a preparaciones farmacéuticas para ocultar el cambio de color que se produce con el paso del tiempo.

Actualmente se añade laca de aluminio Núm. 5 amarilla para uso alimenticio a las preparaciones de gránulo 2,5% existentes utilizadas en el tratamiento de hiperfenilalaninemia atípica para ocultar el cambio de color de la preparación resultante del cambio de color del ingrediente activo.

Como se demuestra a continuación, el intenso poder reductor del clorhidrato de sapropterina causa la descomposición del agente colorante y, por lo tanto, pierde color cuando las preparaciones se almacenan bajo condiciones húmedas.

Los gránulos del Ejemplo de Preparación 1 que contienen clorhidrato de sapropterina 2,5% son altamente estables cuando están contenidos en envases de aluminio (Véase, la Tabla 12 a continuación) pero pierden o cambian el color una vez que los envases se abren y la preparación se deja bajo condiciones de humedad (Véase, la Tabla 13 a continuación).

Se presume que la causa de esta decoloración es que el clorhidrato de sapropterina, un intenso agente reductor, reduce la laca de aluminio Núm. 5 amarilla para usos alimenticios y causa que el agente colorante pierda su color.

(Tabla 12)

Criterios de Evaluación	Apariencia	Cant. % de ingrediente activo restante	Pérdida tras el secado (%)	Desintegración (min)
Inicial	Gránulo naranja pálido aromático	100	0,10 - 0,19	En el transcurso de 1 min
42 meses a temperatura ambiente	Sin cambios	97,7 - 98,6	0,12 - 0,27	En el transcurso de 1 min

(Tabla 13)

Criterios de Evaluación	Apariencia	Cant. % de ingrediente activo restante	Pérdida tras el secado (%)	Desintegración (min)
Inicial	Gránulo naranja pálido aromático	100	0,10 - 0,19	En el transcurso de 1 min
40° C/HR 75%, 3 meses	Gránulo marrón amarillento con un aroma débil único	80,1 - 87,8	0,84 - 1,00	En el transcurso de 1 min.

Para obtener preparaciones estables con clorhidrato de sopropterina que sean altamente estables bajo cualquier condición de almacenamiento y no experimenten cambios de color con el paso del tiempo, deben utilizarse agentes colorantes adecuados que no cambien de color con el paso del tiempo. Por lo tanto, se añadieron diferentes agentes colorantes amarillos o rojos, colores favoritos para numerosos pacientes, a la preparación para hallar agentes colorantes efectivos. Los resultados se muestran en los Ejemplos a continuación.

Ejemplo 7: Variación por la combinación de clorhidrato de sopropterina con diferentes agentes colorantes

Se mezcló clorhidrato de sopropterina en una proporción de 200:1 con diferentes agentes colorantes. Se colocaron 0,2 g de cada mezcla en un vial de vidrio, que después se selló con un tapón de metal y se almacenó a 40°C y 75% de HR durante 4 semanas. Posteriormente, las mezclas se evaluaron en cuanto a estabilidad (es decir, cambio en la apariencia, cantidad de ingrediente activo restante).

Los resultados se sintetizan en la Tabla 14 a continuación.

(Tabla 14)

Agente Colorante	Apariencia Inicial	Luego de 4 semanas de almacenamiento (40°C/HR 75%)	
		Cambio en la apariencia	Cant. % restante
Ninguno	Blanco	Blanco amarillento (cambio de color)	99,6
Laca de aluminio N° 5 amarilla para uso alimenticio	Naranja pálido	Amarillo pálido (decoloración)	100,7
Sesquióxido de hierro	Rosa oscuro	Marrón rojizo (cambio de color)	No medida
Sesquióxido de hierro amarillo	Amarillo pálido	Marrón rojizo (cambio de color)	No medida
Riboflavina	Amarillo pálido	Amarillo	100,4

De acuerdo con lo mostrado por los resultados, las preparaciones que contenían sesquióxido de hierro y sesquióxido de hierro amarillo cambiaron significativamente de color tras un período de almacenamiento de 1 semana. En comparación, las preparaciones que contenían laca de aluminio Núm. 5 amarilla para uso alimenticio y riboflavina no cambiaron significativamente en términos de apariencia tras el período de almacenamiento de 4 semanas. En estas preparaciones, el cambio de color observado en ausencia de agentes colorantes se escondió y la cantidad del ingrediente activo no se redujo. Ha resultado que la riboflavina es particularmente favorable dado que es menos susceptible a ácidos y no afecta el ingrediente activo. El sesquióxido de hierro y sesquióxido de hierro amarillo, ambos un agente oxidante, facilitan la descomposición del ingrediente activo y, por lo tanto, no son

favorables.

Se utilizaron agentes colorantes aceptables para uso farmacéutico diferentes a los utilizados con anterioridad para preparar preparaciones de gránulo 10% del Ejemplo de Preparación 3a. Las preparaciones se almacenaron en un ambiente riguroso para ver si podía lograrse alta estabilidad como en el caso de riboflavina o similares.

5 Ejemplo 8: Otros agentes colorantes

Se prepararon preparaciones de gránulo 10% por el uso, como un agente colorante, de riboflavina, extracto de cochinilla (carmín), azul Núm. 1 para uso alimenticio, laca de aluminio Núm. 4 amarilla para uso alimenticio, laca de aluminio Núm. 3 rojo para uso alimenticio y rojo Núm. 106 para uso alimenticio. Las preparaciones se formularon de acuerdo con la fórmula del Ejemplo de Preparación 3a y los agentes colorantes se utilizaron en lugar de riboflavina. Se colocaron 2g de cada preparación en un vial de vidrio, que después se selló y se almacenó a 60°C durante 8 semanas. Posteriormente, las preparaciones se evaluaron en cuanto a estabilidad (es decir, cambio en la apariencia, cantidad de ingrediente activo restante). Las preparaciones se almacenaron en presencia o ausencia de gel de sílice (0,5 g). Los resultados se muestran en las Tablas 15 y 16 a continuación.

(Tabla 15)

Agente Colorante	Apariencia Inicial	Luego de 8 semanas de almacenamiento (60°C, con gel de sílice)	
		Apariencia	Cant. % restante
Riboflavina	Blanco amarillento pálido	Amarillo pálido	94,8
Extracto de cochinilla (carmín)	Púrpura rojizo vivo	Púrpura rojizo vivo	93,7
Azul Núm. 1 para uso alimenticio	Verde azulado brillante, y verde vivo	Verde azulado oscuro	95,5
Laca de aluminio Núm. 4 amarilla para uso alimenticio	Amarillo ligeramente verdoso	Amarillo pálido	94,5
Rojo Núm. 106 para uso alimenticio	Púrpura rojizo vivo	Púrpura rojizo vivo	96,5

(Tabla 16)

Agente Colorante	Apariencia Inicial	Luego de 8 semanas de almacenamiento (60°C, sin gel de sílice)	
		Apariencia	Cant. % restante
Riboflavina	Blanco amarillento pálido	Amarillo rojizo oscuro	93,4
Extracto de cochinilla (carmín)	Púrpura rojizo vivo	Rojo purpúreo vivo	94,5
Azul Núm. 1 para uso alimenticio	Verde azulado brillante, y verde vivo	Verde azulado oscuro	94,9
Laca de aluminio Núm. 4 amarilla para uso alimenticio	Amarillo ligeramente verdoso	Amarillo vivo	95,4
Rojo Núm. 3 para uso alimenticio	Rojo amarillento pálido	Amarillo ligeramente rojizo	94,2
Rojo Núm. 106 para uso alimenticio	Púrpura rojizo vivo	Rojo purpúreo oscuro	94,8

Como puede observarse a partir de los resultados de las tablas anteriores, no se observó decoloración y la cantidad del ingrediente activo no aumentó en forma significativa en ninguna de las preparaciones de gránulo probadas tras el almacenamiento en un ambiente riguroso (es decir, 8 semanas a 60°C). De esta manera, se ha probado que cada preparación era altamente estable.

Esta observación demuestra que la adición de agentes colorantes, tales como riboflavina, extracto de cochinilla (carmín), azul No. 1 para uso alimenticio, laca de aluminio Núm. 4 para uso alimenticio, laca de aluminio Núm. 5 amarilla para uso alimenticio, laca de aluminio Núm. 3 roja para uso alimenticio y roja Núm. 106 para uso alimenticio, a la preparación de la presente invención esconde la decoloración o el cambio de color del ingrediente activo sin reducir la cantidad de clorhidrato de sapropterina. El agente colorante puede ser cualquier agente colorante que no sea susceptible al ácido generado por el ingrediente activo. El agente colorante puede añadirse en una cantidad que proporcione un color deseado para un agente colorante dado: Este preferiblemente se utiliza en una cantidad de 0,1% o menos (es decir, 1 mg o menos en 1.000 mg de preparación). Por ejemplo, la riboflavina se utiliza en forma

adecuada en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05%.

El clorhidrato de sapropterina, el ingrediente activo de la presente invención, cambia de color de su blanco original a marrón rojizo o amarillo cuando se descompone sólo en un pequeño grado. El clorhidrato de sapropterina se descompone y cambia de color a medida que absorbe la humedad del ambiente tal como la humedad presente en cantidades ínfimas en la preparación y en los envases de aluminio. Dado que la descomposición del clorhidrato de sapropterina se acelera en presencia de humedad, se llevó a cabo un experimento para ver si es posible asegurar la estabilidad del clorhidrato de sapropterina por el control del contenido de humedad de la preparación y para minimizar la descomposición del clorhidrato de sapropterina.

Proporcionada en la forma de gránulos, gránulos finos o jarabes secos, la preparación de la presente invención a menudo requiere la adición de agua durante su producción. Por lo tanto, el contenido de humedad de la preparación proviene no sólo de sus constituyentes, sino también del agua adicionada durante la producción de la preparación. Esto plantea un problema.

Ejemplo 9: Efectos del contenido de humedad sobre la estabilidad de la preparación

Para tratar el problema descrito con anterioridad, se preparó una preparación de gránulo que contenía clorhidrato de sapropterina 10% de acuerdo con la fórmula del Ejemplo de Preparación 6a. Se demostró que esta preparación tenía alta estabilidad en almacenamiento (cambio en la apariencia, cantidad de ingrediente activo restante) en el experimento precedente. Durante el procedimiento de preparación, los gránulos se secaron durante 15 minutos. El contenido de humedad de la preparación de gránulo terminada fue del 1,08%. Los gránulos se secaron en forma adicional a los seis contenidos de humedad diferentes mostrados en la tabla a continuación y las preparaciones de gránulo resultantes con contenidos de humedad diferentes se envasaron en envases de aluminio, 5g cada uno. Los envases se almacenaron a 40°C durante 6 meses y se examinó la estabilidad de la preparación con el paso del tiempo. El contenido de humedad se determinó con base en la pérdida de peso tras el secado siguiendo el protocolo general para la prueba de la pérdida de peso tras el secado de la Farmacopea Japonesa.

Los resultados se muestran en la Tabla 17 a continuación.

(Tabla 17)

Contenido % de humedad inicial	Apariencia inicial	Luego de 6 meses de almacenamiento (40°C)	
		Apariencia	Cant. % restante
1,08	Amarillo pálido	Amarillo pálido a amarillo rojizo pálido	100,4
0,86	Amarillo pálido	Amarillo pálido	102,5
0,66	Amarillo pálido	Amarillo pálido	102,2
0,44	Amarillo pálido	Amarillo pálido	99,0
0,20	Amarillo pálido	Amarillo pálido	101,6
0,16	Amarillo pálido	Amarillo pálido	102,3

Los resultados demuestran que las preparaciones son estables cuando el contenido de humedad es del 0,9% o menos.

Para asegurar la estabilidad de la apariencia de la preparación con el paso del tiempo, es importante controlar el contenido de humedad de la preparación: El contenido de humedad de la preparación debe reducirse durante la producción.

De acuerdo con lo descrito, la producción de la preparación de gránulo que contiene clorhidrato de sapropterina 10% que tiene la fórmula del Ejemplo de Preparación 6a incluye un procedimiento de secado. Se ha llevado a cabo un experimento por la puesta en práctica del procedimiento de secado por el uso de diferentes condiciones.

Específicamente, el procedimiento de secado es una parte del procedimiento de granulación e incluye el secado de los gránulos extrudidos en un secador de lecho fluidizado. En este experimento, se utilizaron 500 g de materiales para hacer una preparación de gránulo del Ejemplo de Preparación 6a que contenía clorhidrato de sapropterina 10%. El procedimiento de secado se llevó a cabo a una temperatura de aspiración fija de 80°C durante un período de tiempo de 15 o 30 minutos. Después, se midió el contenido de humedad (de acuerdo con lo determinado por la pérdida de peso tras el secado) de la preparación. La preparación de gránulo se produjo en dos lotes, cada uno consistía en dos partidas. El producto se evaluó por partida. Los resultados se muestran en la Tabla 18 a continuación.

(Tabla 18)

	Tiempo de secado (min)	Contenido % de humedad (pérdida tras el secado)
Lote 1 (Partida 1)	15	0,78
Lote 1 (Partida 2)	15	0,73
Lote 2 (Partida 1)	30	0,62
Lote 2 (Partida 2)	30	0,58

De acuerdo con lo mostrado en la Tabla 18, el contenido de humedad de la preparación se redujo al valor determinado en el Ejemplo 7 (es decir, 0,9% o menos) por el secado de los gránulos durante 15 minutos o más.

- 5 De este modo, se ha demostrado que la estabilidad de clorhidrato de sopropterina y la preparación farmacéutica de la presente invención puede asegurarse por el secado de los gránulos formados en un secador de lecho fluidizado durante 15 minutos o más para ajustar el contenido de humedad de la preparación (pérdida tras el secado). El procedimiento de secado puede llevarse a cabo a cualquier temperatura que no dañe el clorhidrato de sopropterina, los constituyentes de la preparación, y la preparación farmacéutica de la presente invención. Si se desea, los
- 10 gránulos pueden secarse a presión reducida.

Sin embargo, la reducción del contenido de humedad al grado descrito con anterioridad se tornará difícil cuando la preparación se produzca a mayor escala. El contenido de humedad puede aumentar durante el procedimiento de envasado tras el secado o en la preparación tras el transporte. Por lo tanto, es importante minimizar el aumento en el contenido de humedad de la preparación después de la producción.

- 15 Un enfoque que se había concebido era el de contener la preparación en un envase que bloquee la humedad externa y que cuente con un desecante para evitar que la humedad interna, de haberla, afecte la preparación. Por lo tanto, se llevó a cabo un experimento para ver si era posible evitar el cambio de color de la preparación con el paso del tiempo por el diseño de un envase que mantenga la humedad fuera y por el envase de la preparación con un desecante para reducir la humedad presente en el envase.
- 20 Los gránulos del Ejemplo de Preparación 6a que contenía clorhidrato de sopropterina 10% se envasaron en tres formas diferentes, como sigue: La preparación se envasó por separado en 21 bolsitas laminadas regulares de celofán-polietileno, 1 g cada uno. Después, las bolsitas se envasaron en una bolsa de aluminio sellada con 3 g de desecante de gel de sílice. La misma preparación se envasó por separado en 21 bolsitas laminadas de celofán-polietileno de alta resistencia a la humedad, 1 g cada uno, y las bolsitas se envasaron en una bolsa de aluminio sellada con 3 g de
- 25 desecante de gel de sílice. La misma preparación también se envasó por separado en bolsitas hechas de láminas de aluminio que contenían un desecante, 1 g cada uno. Los tres tipos de envase se almacenaron a 25°C/60% de HR y 40°C/75% de HR y se evaluaron posteriormente en cuanto a la estabilidad con el paso del tiempo en base en la apariencia, la cantidad del ingrediente activo restante, el contenido de humedad (pérdida de peso tras el secado) y el tiempo de desintegración. La bolsita laminada regular de celofán-polietileno utilizada estaba hecha de celofán regular
- 30 #300/polietileno 40μ mientras que la bolsita laminada de celofán-polietileno de alta resistencia a la humedad estaba hecha de celofán de alta resistencia a la humedad #300/polietileno 40μ. Los resultados se muestran en las Tablas 19, 20 y 21 a continuación.

(Tabla 19)

Bolsita laminada regular de celofán-polietileno/bolsa de aluminio (con desecante)				
Criterios de Evaluación	Apariencia	Cant. % de ingrediente activo restante	Pérdida tras el secado (%)	Tiempo de desintegración (min)
Inicial	Amarillo pálido	100	0,40 - 0,43	En el transcurso de 1 min
40°C/75% de HR 6 meses	Sin cambios	98,6 - 98,9	0,31 - 0,34	En el transcurso de 1 min

(Tabla 20)

Bolsita laminada de celofán-polietileno de alta resistencia a la humedad/bolsa de aluminio (con desecante)				
Criterios de Evaluación	Apariencia	Cant. % de ingrediente activo restante	Pérdida tras el secado (%)	Tiempo de desintegración (min)
Inicial	Amarillo pálido	100	0,36 - 0,41	En el transcurso de 1 min
40°C/75% de HR 6 meses	Sin cambios	99,8 - 100,1	0,32 - 0,36	En el transcurso de 1 min

(Tabla 21)

Bolsa de aluminio con desecante				
Criterios de Evaluación	Apariencia	Cant. % de ingrediente activo restante	Pérdida tras el secado (%)	Tiempo de desintegración (min)
Initial	Amarillo pálido	100	0,37 - 0,42	En el transcurso de 1 min
40°C/75% de HR 6 meses	Sin cambios	97,5 - 98,4	0,44 - 0,48	En el transcurso de 1 min
25°C/60% de HR 39 meses	Sin cambios	97,8 - 98,6	0,51 - 0,53	En el transcurso de 1 min

- 5 Estos resultados indican que cada una de las tres formas de envase fue efectiva en el mantenimiento de una estabilidad suficiente de la preparación. También se evaluaron las bolsitas laminadas regulares de celofán-polietileno y bolsitas laminadas de celofán-polietileno de alta resistencia a la humedad por el almacenamiento de los mismos a 25°C/60% de HR y 25°C/75% de HR durante 2 semanas. La preparación envasada en las bolsitas laminadas regulares de celofán-polietileno se tornó de un color oscuro, y húmeda tras 1 semana a 60% de HR, mientras que la preparación envasada en las bolsitas laminadas de celofán-polietileno de alta resistencia a la humedad no cambió de color o apariencia tras 2 semanas a 75% de HR. La pérdida de peso tras el secado para los gránulos fue del 0,83%. Estas observaciones sugieren que la estabilidad del clorhidrato de sapropterina puede mantenerse por el uso de material de envase de alta resistencia al agua. El material de envase de alta resistencia al agua preferiblemente tiene una permeabilidad de humedad menor que 30 g/m²/día.
- 10
- 15 De esta manera, se ha demostrado que la descomposición de clorhidrato de sapropterina causada por la humedad puede evitarse por el mantenimiento del contenido de humedad de la preparación a 0,9% o menos durante la producción y por la colocación de la preparación en un envase que bloquee la humedad externa. Un desecante puede empacarse con la preparación para asegurar la estabilidad en caso de que ingrese humedad al envase.
- 20 Otras preparaciones representativas proporcionadas de acuerdo con la presente invención se muestran en la Tabla 22 a continuación (cantidades de componentes expresadas en mg). Cuando la cantidad de clorhidrato de sapropterina es pequeña, los componentes de la preparación preferiblemente se disuelven en agua para mezcla dado que de lo contrario el clorhidrato de sapropterina no se dispersa con uniformidad en la preparación. Sin embargo, los componentes en la forma de polvo pueden mezclarse entre sí. Pueden utilizarse otros ingredientes aceptables para uso farmacéutico sin limitación, que incluyen aglutinantes, excipientes, agentes desintegrantes y saborizantes. Estos ingredientes pueden utilizarse en cualquier cantidad que no afecte el procedimiento de granulación. La preparación de la presente invención puede producirse por cualquier técnica común. Se describen a continuación dos procedimientos de producción representativos.
- 25

30 Procedimiento representativo 1 para producir una preparación de acuerdo con la fórmula del Ejemplo de Preparación 6a

- Clorhidrato de sapropterina, D-manitol, hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC) y fosfato de calcio dibásico dihidrato se mezclaron entre sí en un mezclador de alta velocidad. A esta mezcla, se añadieron una solución aglutinante preparada por separado y una cantidad predeterminada de agua y la mezcla se mezcló/amasó en un mezclador de alta velocidad. La solución aglutinante se preparó disolviendo povidona, ácido ascórbico, y clorhidrato de L-cisteína en agua purificada para formar una solución acuosa y dispersando riboflavina en la solución acuosa. Usando un granulador por extrusión, el producto amasado se extruyó en gránulos, que a su vez se secaron en un secador de lecho fluidizado y se dimensionaron en un tamiz de vibración para obtener una preparación de gránulo deseada.
- 35

Procedimiento representativo 2 para producir una preparación de acuerdo con la fórmula del Ejemplo de Preparación 13

D-manitol y hidroxipropilcelulosa poco sustituida se mezclaron entre sí en un mezclador de alta velocidad. A esta mezcla, se añadieron una solución de clorhidrato de sapropterina preparada por separado y una cantidad predeterminada de agua y la mezcla se mezcló/amasó. La solución de clorhidrato de sapropterina se preparó disolviendo clorhidrato de sapropterina, povidona, ácido ascórbico, y clorhidrato de L-cisteína en agua purificada para formar una solución acuosa y dispersando riboflavina en la solución acuosa. Por el uso de un granulador por extrusión, el producto amasado se extruyó en gránulos, que a su vez se secaron y saborizaron en un secador de lecho fluidizado y se clasificaron en un tamiz de vibración para obtener una preparación de gránulo deseada.

(Tabla 22)

Ejemplos de Preparación	12	13	14	15	16
Clorhidrato de sapropterina	100,0	50,0	50,0	200,0	200,0
D-manitol	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
L-HPC	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Saborizantes					
Fosfato de calcio dibásico dihidrato	30,0	15,0		60,0	
aluminometasilicato de magnesio			3,0		8,0
Povidona	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Ácido ascórbico	-	5,0	-	-	5,0
Clorhidrato de L-cisteína	-	2,5	-	-	2,5
Agente colorante Riboflavina	Cant. ínfimas	Cant. ínfimas	Cant. ínfimas	Cant. ínfimas	Cant. ínfimas
Total	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

De acuerdo con lo expuesto, la presente invención proporciona una preparación efectiva de clorhidrato de sapropterina que es altamente estable durante el almacenamiento y que puede administrar clorhidrato de sapropterina, un agente terapéutico efectivo para el tratamiento de hiperfenilalaninemia sensible a tetrahidrobiopterina, a pacientes de un amplio intervalo etario, que oscilan de lactantes a adultos, en una preparación simple.

La preparación de la presente invención es particularmente ventajosa en que el agente saborizante utilizado en la preparación sirve para reducir el sabor agrio y la acritud causados por la presencia de clorhidrato de sapropterina. El uso de tal agente saborizante nunca se ha contemplado en la técnica. También contiene un agente colorante estable a la oxidación que sirve para asegurar la estabilidad de la preparación por el ocultamiento del cambio de color de la preparación.

La presente invención también asegura la estabilidad del ingrediente activo bicarbonato de sodio por el control del contenido de humedad de la preparación. Específicamente, el contenido de humedad se controla durante la producción de la preparación o por medio de un envase especial.

Si bien la presente invención se ha descrito en detalle con referencia a varios ejemplos y ejemplos de prueba, las preparaciones representativas, ingredientes y sus cantidades descritos en la presente se presentan únicamente a modo de ejemplo y no limitan la invención de ningún modo. Debe apreciarse que otras preparaciones e ingredientes de funciones equivalentes, así como cambios en las cantidades de tales ingredientes, también están comprendidas dentro del alcance de la invención con la condición de que tales equivalentes y cambios se pretendan para uso en el tratamiento de la hiperfenilalaninemia sensible a tetrahidrobiopterina.

Aplicabilidad Industrial

La presente invención proporciona una preparación efectiva de clorhidrato de sapropterina que es altamente estable durante el almacenamiento y que puede administrar clorhidrato de sapropterina, un agente terapéutico efectivo para el tratamiento de hiperfenilalaninemia sensible a tetrahidrobiopterina, a pacientes de un amplio intervalo etario, que oscilan de lactantes a adultos, en una preparación simple. La preparación de clorhidrato de sapropterina proporcionada por la presente invención es la única cura efectiva para la hiperfenilalaninemia sensible a BH4 y la deficiencia de PAH sensible a BH4 y, por lo tanto, es de una importancia médica significativa.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica para el tratamiento de hiperfenilalaninemia sensible a BH4 proporcionada en la forma de gránulos, gránulos finos o jarabe seco, que comprende:
2,5 a 20% en peso de clorhidrato de sapropterina como un ingrediente activo; y aluminometasilicato de magnesio o dihidrato de fosfato de calcio dibásico como un agente saborizante; siendo la preparación adecuada para uso en pacientes de todas las edades, que oscilan de lactantes a adultos.
2. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que además contiene un agente colorante que es estable frente a los ácidos y la oxidación.
3. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el contenido de humedad de la preparación es del 0,9% o menos.
4. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además contiene ácido ascórbico o clorhidrato de L-cisteína como un estabilizador.
5. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene 5 a 10% en peso de clorhidrato de sapropterina como un ingrediente activo.
6. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que durante el procedimiento de preparación el agente saborizante se mezcla y amasa con clorhidrato de sapropterina en presencia de agua.
7. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente colorante es riboflavina.
8. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el contenido de humedad de la preparación (pérdida tras el secado) se controla por el secado de los gránulos formados en un secador de lecho fluidizado.
9. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el contenido de humedad de la preparación (pérdida tras el secado) se controla por el secado de los gránulos formados en un secador de lecho fluidizado durante 15 minutos o más.
10. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el gránulo, el gránulo fino, o el jarabe seco está contenido en un envase que bloquea la humedad externa.
11. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el gránulo, el gránulo fino, o el jarabe seco está contenido en un envase que bloquea la humedad externa por el uso de un material de envase a prueba de humedad.
12. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el material de envase a prueba de humedad tiene una permeabilidad a la humedad menor que 30 g/m²/día.
13. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que además contiene riboflavina como un agente colorante, en el que la preparación tiene un contenido de humedad del 0,9% o menos y la preparación comprende 5 a 10 % en peso de clorhidrato de sapropterina.