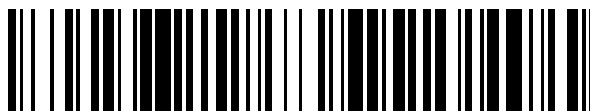


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 730**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2009** **PCT/AT2009/000306**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2010** **WO10017570**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2009** **E 09775591 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019** **EP 2309983**

54 Título: **Forma de administración farmacéutica que contiene tetrahidrobiopterina**

30 Prioridad:

12.08.2008 AT 12542008

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
07.01.2020

73 Titular/es:

ORPHA SWISS GMBH (100.0%)
Untere Heslibachstrasse 41a
8700 Küsnacht, CH

72 Inventor/es:

WIDMANN, RUDOLF y
BERNKOP-SCHNUERCH, ANDREAS

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 736 730 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

Forma de administración farmacéutica que contiene tetrahidrobiopterina

La presente invención se refiere a una forma de administración farmacéutica que contiene tetrahidrobiopterina, que puede usarse para el tratamiento de variantes de fenilcetonuria, que están provocadas por un déficit de tetrahidrobiopterina.

La tetrahidrobiopterina representa un cofactor de la fenilalanina hidroxilasa (PAH) y es también un cofactor de la alquilglicerol monooxigenasa, de la tirosina hidroxilasa (TH), de la triptófano hidroxilasa (TPH) y de las óxido de nitrógeno hidroxilasas, en las que se identificó la tetrahidrobiopterina por primera vez. Por tanto, la tetrahidrobiopterina es necesaria para la transformación de fenilalanina en tirosina y para la producción de los neurotransmisores de monoamina dopamina, epinefrina, norepinefrina y serotonina (Miwa *et al.*, Arch. Biochem. Biophys. 1985; 239: 234-241).

La hiperfenilalaninemia es una enfermedad metabólica congénita muy extendida, que en la mayoría de los casos (aproximadamente el 98%) se produce por un déficit de fenilalanina hidroxilasa debido a mutaciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa (Scriver *et al.* Hum Mutat 2000; 15: 99-104). Los fenotipos asociados a la misma van según la gravedad desde una fenilcetonuria clásica ($> 1200 \mu\text{mol/l}$ de fenilalanina en el plasma sanguíneo) hasta una fenilcetonuria leve ($600\text{-}1200 \mu\text{mol/l}$ de fenilalanina en el plasma sanguíneo) y una hiperfenilalaninemia leve ($120\text{-}600 \mu\text{mol/l}$ de fenilalanina en el plasma sanguíneo). Los pacientes con fenilcetonuria tanto clásica como débil requieren una dieta de por vida con restricción de proteínas, para impedir secuelas neurológicas y garantizar un desarrollo cognitivo normal.

Estudios han mostrado que una complementación alimentaria con tetrahidrobiopterina puede reducir la concentración en plasma sanguíneo de fenilalanina en pacientes, que presentan mutaciones en el gen PAH (Kure *et al.* J Pediatr 1999; 135: 375-8), pero indicando manifiestamente solo determinadas mutaciones en el gen PAH una sensibilidad de respuesta frente a tetrahidrobiopterina, por el contrario otras mutaciones en el PAH no. La hiperfenilalaninemia sensible a tetrahidrobiopterina puede dividirse además en un déficit de PAH sensible a tetrahidrobiopterina y un error en la síntesis o regeneración de tetrahidrobiopterina, es decir, formas típicas (graves) de un déficit de GTP ciclohidrolasa 1 (GTPCH), dihidropteridina reductasa (DHPR) y 6-piruviltetrahidropterina sintasa (PTPS).

Aproximadamente el 1-3% de los pacientes con hiperfenilalaninemia persistente tienen una deficiencia en la síntesis de tetrahidrobiopterina (Danks *et al.* J. Inherited Metab. Dis. 1978; 1:49-53; Berlow *et al.* Pediatrics. 1980; 65: 837-839). La mayoría de los pacientes con errores en la síntesis de tetrahidrobiopterina presenta con frecuencia mutaciones en aquel gen, que codifica para la enzima eliminadora de fosfato PTPS, que cataliza la segunda etapa de la biosíntesis de tetrahidrobiopterina a partir de trifosfato de dihidroneopterina. Aquellos pacientes, que padecen una hiperfenilalaninemia sensible a la tetrahidrobiopterina debido a una ruta de tetrahidrobiopterina deficiente, que puede ir acompañada de una degeneración neurológica, no responden a un tratamiento con dieta pobre en fenilalanina.

Por tanto, se necesitan medidas de tratamiento, que incluyen la administración oral diaria de tetrahidrobiopterina (Muntau *et al.*, New England Journal of Medicine 2002; 347: 2122-2132). Alternativamente, también sería concebible la administración de L-sepiapterina. Niederwieser *et al.* informaron que los síntomas de una hiperfenilalaninemia en un paciente con déficit de dihidrobiopterina tras la administración de una única dosis de L-sepiapterina desaparecieron temporalmente (Niederwieser *et al.* Euro J Pediatr 1982; 138(2): 110-2). De manera correspondiente, Nichol y colegas presentaron una ruta de salvamento, que es responsable de la regeneración de tetrahidrobiopterina a partir de dihidrobiopterina, concretamente a través de un enlace dioxo y L-sepiapterina en el riñón y el hígado, y que se cataliza por DHPR (Nichol *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. 1983; tomo 83: 1546-1550). Una recuperación de este tipo de tetrahidrobiopterina parece ser obligatoriamente necesaria para garantizar un suministro constante de tetrahidrobiopterina reducida e impedir una acumulación de metabolitos nocivos. Realmente, como es sabido varias mutaciones en el gen DHPR conducen a una hiperfenilalaninemia maligna (Danks *et al.* J. Inherit. Metab. Dis. 1978; 1:49-53).

Sin embargo, la administración de tetrahidrobiopterina está asociada hasta el momento con varios problemas. Las formulaciones libres de humedad inertes sólidas se conocen hasta la fecha como la única opción para un almacenamiento a largo plazo de tetrahidrobiopterina, dado que tetrahidrobiopterina se degrada rápidamente en presencia de un disolvente acuoso. Esto tiene como consecuencia que la dosificación individual, que está relacionada directamente con el peso corporal del respectivo paciente, varía enormemente del recién nacido al adulto y tiene que conseguirse con una formulación sólida de tetrahidrobiopterina, por ejemplo, un polvo o un comprimido. Esto es complicado y difícil, dado que por un lado cada dosis de polvo individual tiene que pesarse por separado y por otro lado el fármaco se oxida rápidamente, en cuanto el polvo de tetrahidrobiopterina se expone al oxígeno, por ejemplo, cuando está abierto el cierre del envase. En consecuencia, hasta la fecha era imposible proporcionar tetrahidrobiopterina como formulación en polvo másica para el pesaje individual por parte del paciente. Todos los esfuerzos por solucionar este problema, se centran en estrategias para mejorar la estabilidad de tetrahidrobiopterina en una formulación sólida seca y para disolver formulaciones unitarias individuales sólidas

cerradas, directamente antes de la administración.

Las estrategias actuales para superar estos retos farmacéuticos y tecnológicos se centran, por ejemplo, en derivados más estables de tetrahidrobiopterina, formas cristalinas sólidas más estables (véase, por ejemplo, el documento WO 2005/065018), en el sellado que tiene lugar bajo nitrógeno en ampollas y el almacenamiento a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ (Schricks Laboratories, Suiza) así como en la adición de agentes antioxidantes a formulaciones sólidas (Fiege *et al.*, Mol Genet Metab. enero de 2004; 81(1): 45-51). Sin embargo, la utilidad de todas estas estrategias confiere estabilidad a los sistemas de dispensación de unidades múltiples solo durante algunas semanas, siempre que no se almacenen a -20°C o menos. Por tanto, es necesaria una formulación adecuada para un tratamiento oral adaptado individualmente, simplificado, con tetrahidrobiopterina.

Formas de administración de tetrahidrobiopterina o de un precursor metabólico de tetrahidrobiopterina se conocen, por ejemplo, por los documentos WO2006/120176, EP 0 209 689, EP 0 906 913, JP 10 338 637 o JP 63 267 781.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que una forma de administración farmacéutica para la administración oral de tetrahidrobiopterina o un precursor metabólico de la misma, con cuya ayuda es fácilmente posible dosificar tetrahidrobiopterina o un precursor metabólico de la misma de manera correspondiente al peso del paciente individual, que es adecuada para la administración para recién nacidos, niños o adultos, y se encuentra en forma estable en la tetrahidrobiopterina o un precursor metabólico de la misma.

En un aspecto, la presente invención pone a disposición una forma de administración farmacéutica oral, que comprende tetrahidrobiopterina, o un precursor metabólico de la misma, que está caracterizada porque comprende una disolución acuosa de tetrahidrobiopterina, o de un precursor metabólico de la misma, y de un antioxidante en forma de un compuesto de sulfhidrilo en la razón molar de 1,5:1 a 1:4 o más, en particular de 1:1 a 1:1,5, en un recipiente dispensador y un dispositivo de dosificación para la dispensación dosificada de la disolución acuosa. En lo sucesivo, el término "antioxidante" representa siempre un antioxidante en forma de un compuesto de sulfhidrilo, ascendiendo la razón molar de la tetrahidrobiopterina o del precursor metabólico de la misma con respecto al antioxidante de 1,5:1 a 1:4 o más, en particular desde 1:1 hasta 1:1,5.

Una forma de administración farmacéutica oral, que se pone a disposición según la presente invención, se denomina en el presente documento también "forma de administración (farmacéutica) según la presente invención".

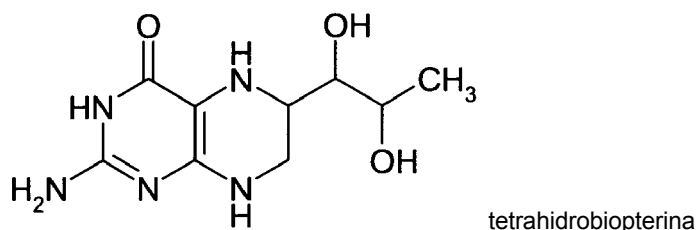
Una forma de administración farmacéutica según la presente invención comprende una forma de administración oral para la administración líquida de tetrahidrobiopterina, o de un precursor metabólico de la misma, en forma de una disolución acuosa.

Una forma de administración según la presente invención comprende tetrahidrobiopterina, o un precursor metabólico de la misma y el antioxidante, que se encuentran disueltos en un disolvente acuoso, y dado el caso uno o varios excipientes farmacéuticamente compatibles.

El disolvente acuoso en una forma de administración según la presente invención es un disolvente, que posibilita la protonación de sales o ácidos disueltos en el mismo y comprende agua, o agua en relación con un disolvente hidrófilo adicional, por ejemplo, etanol, isopropanol, polietilenglicol, glicerina, dimetilsulfóxido, o combinaciones de los mismos.

Preferiblemente, una disolución acuosa en una forma de administración según la presente invención comprende agua como disolvente, preferiblemente al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 99% de agua; se prefiere especialmente el 100% de agua como disolvente. En el caso de que el precursor metabólico usado de tetrahidrobiopterina tenga una solubilidad reducida en agua, tal como, por ejemplo, L-sepiapterina, que presenta una solubilidad de 0,17 g/100 g de H_2O en agua pura, se prefiere que se usen mezclas de agua con un disolvente hidrófilo adicional, como, por ejemplo, propilenglicol o glicerina, para mejorar la solubilidad. También es posible mejorar la solubilidad mediante diferentes procedimientos, que como es sabido mejoran la solubilidad, incluyendo, por ejemplo, el tratamiento ultrasónico.

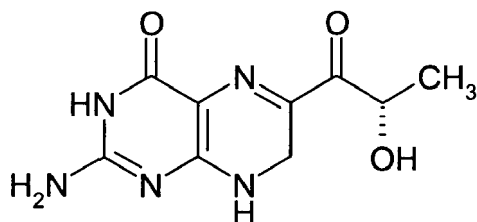
La tetrahidrobiopterina (5,6,7,8-tetrahidro-biopterina) en una forma de administración según la presente invención es un compuesto de fórmula



y corresponde a la forma reducida de biopterina. La reducción química de biopterina da como resultado dos diastereoisómeros, concretamente (6S)- y (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina, correspondiendo (6R)-5,6,7,8-

tetrahydro-L-biopterina a la forma natural de tetrahydrobiopterina. La tetrahydrobiopterina se conoce también por el nombre sapropterina o BH₄. (6R)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterina en forma de una sal de dihidrocloruro se comercializa con el nombre comercial Kuvan®. (6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterina en una razón de (6R)/(6S) = 70/30 puede obtenerse, en forma de un dihidrocloruro, por ejemplo, de Schircks Laboratories, Suiza.

Un precursor metabólico de tetrahydrobiopterina en una forma de administración según la presente invención incluye un compuesto intermedio de pterina o biopterina, que puede transformarse/reducirse de manera intracelular directamente para dar 5,6,7,8-tetrahydrobiopterina u otro compuesto intermedio de pterina o biopterina, concretamente o bien a través de la ruta *de novo* para la biosíntesis de tetrahydrobiopterina o bien a través de la ruta de salvamento responsable de la regeneración de tetrahydrobiopterina. Un precursor metabólico de la tetrahydrobiopterina (natural), concretamente L-sepiapterina de fórmula



L-sepiapterina

(CAS 17094-01-8) puede transformarse en el caso de la administración a través de la ruta de salvamento de pterina, que depende de la actividad sepiapterina reductasa (=7,8-dihidro-biopterina:NADP⁺-oxidoreductasa), intracelularmente en (6R)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterina (Blau *et al.*, Mol Genet Metab. 2001;74(1-2):172-185). El precursor metabólico de la tetrahydrobiopterina puede encontrarse en forma de una sal, por ejemplo, una sal como la de (6S)- y (6R)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterina.

En una forma de administración según la presente invención, la tetrahydrobiopterina se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en (6R)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterina y (6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterina, por ejemplo, en una razón (6R)/(6S) = 70/30, y sus sales, en particular sales de adición de ácido, por ejemplo, sales de hidroccloruro, tales como sales de dihidrocloruro; se prefiere especialmente (6R)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterina, preferiblemente en forma de una sal, como de una sal de dihidrocloruro. Un precursor metabólico de tetrahydrobiopterina según la presente invención es preferiblemente L-sepiapterina, por ejemplo, en forma de una sal.

Un antioxidante en una forma de administración según la presente invención comprende compuestos de sulfhidrilo farmacéuticamente aceptables, es decir compuestos, que presentan uno o varios grupos sulfhidrilo, por ejemplo, grupos sulfhidrilo que pueden oxidarse para dar enlaces disulfuro covalentes, que forman puentes. Los ejemplos preferidos de tales compuestos comprenden aminoácidos o derivados de aminoácidos, que presentan grupos sulfhidrilo, es decir compuestos de sulfhidrilo, en particular compuestos de cisteína, por ejemplo, que comprenden cisteína, por ejemplo, L-cisteína y compuestos derivados de la misma, tal como, por ejemplo, N-acetilcisteína, homocisteína, N-acetilhomocisteína, éster metílico de cisteína, éster etílico de cisteína, éster metílico de homocisteína o éster etílico de homocisteína; o mezclas de dos o varios compuestos de sulfhidrilo diferentes, dado el caso en forma de una sal. Un antioxidante preferido en una forma de administración según la presente invención es cisteína, tal como L-cisteína, o N-acetilcisteína, por ejemplo, en forma de una sal, tal como un hidroccloruro.

La razón molar de tetrahydrobiopterina o del precursor metabólico de la misma con respecto al antioxidante, siendo el antioxidante un compuesto de sulfhidrilo, en una forma de administración según la presente invención comprende una razón de desde 1,5:1 hasta 1:4 o más, por ejemplo, 1,1:1; 1:1; 1:1,1; 1:1,2; 1:1,3; 1:1,4; 1:1,5; 1:2; 1:3 o 1:4; o más; preferiblemente la razón molar asciende al menos a 1:1, como, por ejemplo, de 1:1 a 1:4, por ejemplo, de 1:1 a 1:1,5, de manera preferible aproximadamente 1:1. El límite superior del antioxidante contenido en la forma de administración según la presente invención, siendo el antioxidante un compuesto de sulfhidrilo, se fija mediante la solubilidad del respectivo antioxidante en el disolvente acuoso usado en cada caso.

Una estabilización de la tetrahydrobiopterina o de un precursor metabólico de la misma en una forma de administración según la presente invención se observa ya a una razón molar de 1,5:1 (tetrahydrobiopterina:antioxidante), una estabilización considerable a una razón molar de (aproximadamente) 1:1.

En el caso de (6R)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterina en forma de un dihidrocloruro como tetrahydrobiopterina y L-cisteína en forma de un hidroccloruro como antioxidante se utiliza preferiblemente 1 g de antioxidante sobre de 1,5 g a 2 g, por ejemplo, sobre 1,6 g, 1,7 g, 1,8 g, 1,9 g o 2,0 g de tetrahydrobiopterina, por ejemplo, 1 g de antioxidante sobre 2,0 g de tetrahydrobiopterina.

La concentración preferida de tetrahydrobiopterina y/o de un precursor de la misma en una forma de administración según la presente invención debe posibilitar la administración de suficiente tetrahydrobiopterina y/o de un precursor metabólico de la misma. La cantidad de líquido debe comprender suficiente tetrahydrobiopterina y/o un precursor metabólico de la misma, para desencadenar una reacción terapéutica en un paciente que padece

hiperfenilalaninemia sensible a la tetrahidrobiopterina. En una forma de realización especial de la presente invención se determina la dosificación exacta mediante la monitorización de la eficacia, para aliviar los síntomas de hiperfenilalaninemia sensible a la tetrahidrobiopterina, que pueden reconocerse en pacientes con una deficiencia en la síntesis de tetrahidrobiopterina, por ejemplo, en niveles de fenilalanina fisiológicos normales y una producción normal de catecolaminas y serotonina. La dosis necesaria se encuentra normalmente en el intervalo de entre 5 mg y 80 mg de tetrahidrobiopterina y/o de un precursor metabólico de la misma por kg de peso corporal, preferiblemente en el intervalo de desde 10 mg hasta 40 mg por kg de peso corporal. Esta dosis puede administrarse en una dosis individual o en varias dosificaciones más pequeñas, que se administran en el transcurso del día, en particular en dos dosis de desde 2,5 mg hasta 40 mg de tetrahidrobiopterina y/o de un precursor metabólico de la misma, por kg de peso corporal, preferiblemente desde 5 mg hasta 20 mg por kg de peso corporal en cada dosificación. Se prefiere especialmente que se administren 10 mg/kg de peso corporal dos veces al día, y por consiguiente en el caso de un recién nacido de, por ejemplo, 4 kg es necesario que estén contenidos aproximadamente 40 mg de tetrahidrobiopterina en una cantidad fijada de la formulación líquida, mientras que en un adulto de 100 kg deben estar contenidos aproximadamente 1000 mg de tetrahidrobiopterina en una cantidad fijada de la formulación líquida.

Una forma de administración según la presente invención comprende tetrahidrobiopterina o un precursor metabólico de la misma, en particular (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina-2HCl y/o un precursor metabólico de la misma, en el intervalo de desde el 0,5% en peso hasta el 50,0% en peso, preferiblemente del 2,0% en peso al 25% en peso, tal como del 2,0% en peso al 20% en peso, aún más preferiblemente desde el 4,0% en peso hasta el 15% en peso, por ejemplo, del 5,0% en peso al 15% en peso, por ejemplo, aproximadamente el 10% en peso. La concentración del antioxidante en una forma de administración según la presente invención se adapta para obtener una razón molar suficiente para la estabilización de la tetrahidrobiopterina.

La disolución acuosa en una forma de administración según la presente invención presenta preferiblemente un valor de pH ácido, por ejemplo, un valor de pH por debajo de 5, preferiblemente por debajo de 3 y aún más preferiblemente por debajo de 2, tal como aproximadamente 5,0, 4,5, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0 o menos, por ejemplo, de 1,0 a 5,5. El "grado de acidez" deseado se consigue normalmente solo mediante la disolución de sales de adición de ácido de tetrahidrobiopterina, por ejemplo, sal de adición de ácido de dihidrocloruro de (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina. En el caso de que no se consigan los valores de pH bajos deseados mediante la propia tetrahidrobiopterina respectiva, se prefiere una adaptación del valor de pH deseado por medio de una sustancia acidificante. El valor de pH ácido deseado por debajo de 2 puede ajustarse en el caso de una formulación líquida ácida, que contiene una L-sepiapterina, que puede obtenerse en una forma cristalina pura al 99% (Cayman Chemical), por ejemplo, mediante la complementación con una cantidad adecuada de una sustancia acidificante.

Una forma de administración farmacéutica según la presente invención puede comprender además uno o varios excipientes farmacéuticamente compatibles. Los excipientes farmacéuticamente compatibles, que pueden encontrarse en una forma de administración según la presente invención, comprenden excipientes que se usan en la galénica, preferiblemente aditivos saborizantes, agentes conservantes, sustancias acidificantes y/o colorantes.

Una forma de administración farmacéutica para la administración oral según la presente invención puede obtenerse mediante la adición de un disolvente acuoso para dar una composición farmacéutica sólida, que comprende tetrahidrobiopterina, o un precursor metabólico de la misma, un antioxidante, siendo el antioxidante un compuesto de sulfhidrilo y ascendiendo la razón molar de la tetrahidrobiopterina con respecto al antioxidante a de 1,5:1 a 1:4 o más, en particular desde 1:1 hasta 1:1,5, y dado el caso excipientes farmacéuticamente compatibles, o mediante la producción de una disolución acuosa de tetrahidrobiopterina, o de un precursor metabólico de la misma y de un antioxidante, dado el caso con la adición de un excipiente farmacéuticamente compatible, estando introducida o introduciéndose la disolución acuosa en un recipiente dispensador, que puede unirse o está unido con un dispositivo de dosificación para la dispensación dosificada de la disolución acuosa, encontrándose el contenido en agua de una composición farmacéutica sólida preferiblemente en el intervalo de desde el 1,0% hasta el 5,0%, por ejemplo, del 1,5% al 4,0%.

Una composición farmacéutica sólida de este tipo comprende por ejemplo, polvo, microgránulos granulados o aglomerados, tales como comprimidos, en los que, además de aditivos saborizantes, agentes conservantes, sustancias acidificantes y/o colorantes como excipientes farmacéuticamente compatibles pueden encontrarse excipientes farmacéuticamente compatibles adicionales, tales como agentes desecantes, cargas y/o agentes de granulación. Si se usan tales composiciones farmacéuticas sólidas para la producción de una forma de administración según la presente invención, la disolución acuosa en una forma de administración según la presente invención puede contener igualmente tales excipientes farmacéuticamente compatibles adicionales.

Un aditivo saborizante según la presente invención comprende un compuesto, con cuya ayuda puede mejorarse el sabor de una formulación farmacéutica según la presente invención, tal como, por ejemplo, edulcorantes que se producen de manera natural, edulcorantes alimenticios artificiales, sustancias saborizantes, que pueden provocar, por ejemplo, un sabor de canela, vainilla, cereza, fresa, naranja, plátano y/o manzana.

Un edulcorante que se produce de manera natural, que puede usarse en una forma de administración según la presente invención, comprende monosacáridos, tales como glucosa, galactosa, manosa, xilitol; disacáridos, tales como fructosa, sacarosa, lactosa, maltosa, mezclas de mono- y disacáridos, así como mezclas de mono- y/o

disacáridos con polisacáridos, por ejemplo, maltodextrosa, un edulcorante alimenticio artificial incluye sustitutos de azúcar sin calorías o pobres en calorías, tales como sorbitol, manitol, aspartamo (por ejemplo, Nutrasweet™, Equal™), sacarina, acesulfamo K. Un edulcorante, que puede encontrarse en una forma de administración según la presente invención, comprende preferiblemente glucosa, galactosa, manosa, xilitol, fructosa, sacarosa, lactosa, maltosa y/o maltodextrina.

Un agente conservante, que puede usarse en una forma de administración según la presente invención, comprende todos los compuestos naturales o sintéticos, que están autorizados farmacéuticamente y pueden añadirse a alimentos, bebidas o productos farmacéuticos, para retardar el deterioro, ya sea mediante el crecimiento de microbios o mediante modificaciones químicas no deseadas, tales como compuestos antimicrobianos, que inhiben el crecimiento de bacterias y hongos, por ejemplo, benzoatos, boratos, sorbato, carbonatos, acetatos, tales como benzoato de sodio, benzoato de potasio, ácido benzoico, sorbato de sodio, sorbato de potasio, ácido sórbico, éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico, éster etílico del ácido p-hidroxibenzoico, boratos de sodio, dicarbonato de dimetilo o acetato de dimetilo. Otros agentes conservantes pueden presentar adicionalmente también un efecto antioxidante y contribuir a la estabilización de tetrahidrobiopterina en una forma de administración según la presente invención. Los agentes conservantes, que presentan un efecto antioxidante, comprenden, por ejemplo, compuestos de fenol, como, por ejemplo, hidroxianisol butilado (BHA) y el compuesto relacionado hidroxitolueno butilado (BHT).

Un agente conservante en una forma de administración según la presente invención comprende preferiblemente benzoato de sodio, borato de sodio, dicarbonato de dimetilo, acetato de dimetilo, hidroxianisol butilado o hidroxitolueno butilado.

Una sustancia acidificante, que puede encontrarse en una forma de administración según la presente invención, comprende ácidos formadores de sales, autorizados farmacéuticamente, véase, por ejemplo, Berge *et al.*, Pharmaceutical salts 1977 J.Pharm.Sci.; 66(1):1-19, por ejemplo, ácidos sólidos. Una sustancia acidificante según la presente invención puede presentar también un efecto antioxidante y por consiguiente mejorar aún más la estabilidad de una forma de administración según la presente invención. Los ejemplos de tales sustancias acidificantes comprenden ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzoico.

Una disolución acuosa que contiene tetrahidrobiopterina y/o un precursor metabólico de la misma, según las presentes reivindicaciones, puede modificar dado el caso su color en el caso de un almacenamiento a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, no significando necesariamente un cambio de coloración de este tipo que se perjudique la eficacia terapéutica. Por ejemplo, para conservar el aspecto externo de la disolución acuosa, una forma de administración según la presente invención puede comprender un colorante.

Un colorante, que puede encontrarse en una forma de administración según la presente invención, incluyen colorantes naturales y sintéticos, que son farmacéuticamente aceptables. Un gran número de tales colorantes es adecuado como es sabido para el uso en composiciones farmacéuticas, por ejemplo, colorantes naturales, tales como extracto de Annatto, antocianinas, β -caroteno, beta-APO 8, carotinal, grosella negra, azúcar tostado, cantaxantina, caramelo, *Carbo medicinalis*, carmín, azul de carmín, ácido carmínico, zanahoria, clorofila, clorofilina, extracto de cochinilla, clorofila de cobre, clorofilina de cobre, curcumina, curcumina/CU-cloro, baya de saúco, uva, hibisco, luteína, carotenoides mezclados, pimentón, riboflavina, espinaca, ortiga, dióxido de titanio, cúrcuma, colores naturales, aronia/fruto rojo, colores de jugo de remolacha, extracto de pimentón, oleoresina de pimentón; o colorantes sintéticos, tales como rojo Allura, amaranto, carmoisina, rojo sólido E, eritrosina, verde S, azul patente V, Ponceau 4R, amarillo de quinolina, rojo 2G, amarillo ocaso, tartrazina.

Un recipiente dispensador en una forma de administración según la presente invención comprende un recipiente estanco al aire y a los líquidos, preferiblemente de vidrio, por ejemplo, vidrio marrón, o plástico, por ejemplo, plástico ópticamente opaco. El recipiente dispensador presenta preferiblemente una capacidad de desde 10 ml hasta 1000 ml, tal como de 25 ml a 1000 ml, por ejemplo, de 25 ml a 500 ml, tal como de 50 ml a 200 ml, por ejemplo, 10 ml, 25 ml, 50 ml, 75 ml, 100 ml, 125 ml, 150 ml, 175 ml, 200 ml, 300 ml, 400 ml, 500 ml, 600 ml, 700 ml, 800 ml, 900 ml o 1000 ml.

El recipiente dispensador en una forma de administración según la presente invención puede comprender medios de sujeción, por ejemplo, rosca de tornillo, para unir, por ejemplo, para sujetar, el dispositivo de dosificación, que es adecuado para la dispensación dosificada de la disolución acuosa, con o al recipiente dispensador.

Un dispositivo de dosificación para la dispensación dosificada de la disolución acuosa en una forma de administración según la presente invención comprende un dispositivo de dosificación de líquido, por ejemplo, una bomba, jeringa o bomba de pipeta, que es adecuado para dispensar cantidades deseadas de una disolución acuosa.

El dispositivo de dosificación comprende preferiblemente un accionador, que puede estar dispuesto en el recipiente dispensador o puede extenderse al interior del recipiente dispensador. El dispositivo de dosificación comprende preferiblemente un dispositivo de bombeo como accionador, que puede estar montado de manera móvil en el recipiente dispensador y se extiende, por ejemplo, a través de una cánula, al interior del recipiente dispensador. Mediante el movimiento del dispositivo de bombeo hacia la abertura de salida del recipiente dispensador sale una cantidad dosificada exactamente de la disolución acuosa desde la abertura de salida del recipiente dispensador.

El dispositivo de dosificación es adecuado para la dispensación de alícuotas de la disolución acuosa, por ejemplo, de desde 100 µl hasta 2000 µl, tal como de 200 µl a 1500 µl, por ejemplo, de 500 µl a 1000 µl; por ejemplo, 100 µl, 200 µl, 300 µl, 400 µl, 500 µl, 600 µl, 700 µl, 800 µl, 900 µl, 1000 µl, 1100 µl, 1200 µl, 1300 µl, 1400 µl, 1500 µl, 1600 µl, 1700 µl, 1800 µl, 1900 µl o 2000 µl. El volumen exacto de la alícuota dispensada por el dispositivo de dosificación de la disolución acuosa puede o bien estar predeterminado o bien ser capaz de adaptarse mecánicamente al volumen deseado.

En una forma de realización, la presente invención pone a disposición una forma de administración según la presente invención, en la que el dispositivo de dosificación está unido firmemente con el recipiente dispensador.

El recipiente dispensador con o sin el dispositivo de dosificación puede estar soldado adicionalmente en una lámina compuesta por material compuesto de aluminio, para impedir una oxidación del principio activo antes del uso.

En otra forma de realización, la presente invención pone a disposición un kit, que comprende la disolución acuosa en un recipiente dispensador y el dispositivo de dosificación por separado, pero envasados juntos en un envase.

Una disolución acuosa en una forma de administración según la presente invención, puede administrarse con ayuda de un dispositivo de dosificación para la dispensación dosificada, que se une o está unido con el recipiente dispensador, en una dosis apropiada a un paciente. La administración puede tener lugar mediante la toma directa de la dosis apropiada por parte del paciente, o la dosis apropiada puede añadirse, en la medida de lo posible directamente antes de la ingesta, a un producto alimenticio, tal como leche, yogur, bebidas sin alcohol, zumos, por ejemplo, zumo de naranja o zumo de manzana, Coca Cola, sopa, agua, alimento para bebés para la ingesta por parte del paciente. Se ha descubierto, por ejemplo, que diluciones de una disolución acuosa en una forma de administración según la presente invención con leche materna o diluciones de una disolución acuosa en una forma de administración según la presente invención con una disolución de un alimento de leche en polvo, por ejemplo, de una disolución al 12,2% en peso de un alimento de leche en polvo, tal como Aptamil®, HA Pre®, Milupa®, no coagulan; por ejemplo, cuando se utiliza una razón de 1 parte de una disolución acuosa en una forma de administración según la presente invención que contiene, por ejemplo, tetrahidrobiopterina al 10%, con 5 partes de leche materna o con 5 partes de una dilución de una forma de administración acuosa con una disolución de un alimento de leche en polvo, por ejemplo, una disolución al 12,2% en peso de un alimento de leche en polvo, tal como Aptamil®, HA Pre®, Milupa®. Por tanto, a niños y lactantes se les puede administrar una disolución acuosa en una forma de administración según la presente invención también junto con leche materna o con una disolución de un alimento de leche en polvo, tal como Aptamil®, HA Pre®, Milupa®, o también con alimento para bebés, tal como pueden obtenerse comercialmente, por ejemplo.

En un aspecto, la producción de una forma de administración según la presente invención puede tener lugar mediante la producción de una disolución acuosa de tetrahidrobiopterina, o de un precursor metabólico de la misma y un antioxidante, dado el caso con la adición de sustancias farmacológicas, estando introducida o introduciéndose la disolución acuosa en un recipiente dispensador, que está unido o se une con un dispositivo de dosificación para la dispensación dosificada de la disolución acuosa.

El procedimiento de producción para una forma de administración según la presente invención comprende en un aspecto las siguientes etapas:

(i) pesar un antioxidante, siendo el antioxidante un compuesto de sulfhidrilo, y tetrahidrobiopterina o un precursor metabólico de la misma y dado el caso excipientes farmacéuticamente compatibles,

(ii) dado el caso mezclar los componentes de (i),

(iii) disolver el antioxidante, la tetrahidrobiopterina o un precursor metabólico de la misma y dado el caso excipientes farmacéuticamente compatibles, o mezclas de los mismos en un disolvente acuoso, y

(iv) dado el caso introducir la disolución acuosa o las disoluciones acuosas de (iii) en un recipiente dispensador, que está unido o se une con un dispositivo de dosificación para la dispensación dosificada de la disolución acuosa.

La disolución del antioxidante, tetrahidrobiopterina o un precursor metabólico de la misma según la presente invención y dado el caso excipientes farmacéuticamente compatibles o bien puede tener lugar mediante una disolución en cada caso separada de los componentes en un disolvente acuoso, o bien uno o varios, dado el caso todos los, componentes se disuelven conjuntamente en un disolvente acuoso.

La introducción de la disolución acuosa o de las disoluciones acuosas en un recipiente dispensador, que está unido o se une con un dispositivo de dosificación para la dispensación dosificada de la disolución acuosa, puede tener lugar mediante el llenado de una disolución acuosa o disoluciones acuosas de uno, varios o todos los componentes en el recipiente dispensador, o se genera una disolución acuosa de uno, varios o todos los componentes directamente en el recipiente dispensador y dado el caso se añaden disoluciones acuosas de uno o varios componentes.

Cuando la forma de administración sólido es, por ejemplo, un polvo, un procedimiento de producción comprende, por

ejemplo, las siguientes etapas:

- (i) pesar un antioxidante y tetrahidrobiopterina o un precursor metabólico de la misma y, si se desea, excipientes farmacéuticamente compatibles,
- 5 (ii) mezclar los componentes, ascendiendo la razón molar de la tetrahidrobiopterina con respecto al antioxidante a de 1,5:1 a 1:4 o más, en particular desde 1:1 hasta 1:1,5,
- (iii) disolver la mezcla de (ii) en un disolvente acuoso, dado el caso en un recipiente dispensador, que está unido o se une con un dispositivo de dosificación para la dispensación dosificada de la disolución acuosa, y
- (iv) dado el caso introducir la disolución acuosa de (iii) en un recipiente dispensador, que está unido o se une con un dispositivo de dosificación para la dispensación dosificada de la disolución acuosa.
- 10 Cuando la forma de administración sólida según la presente invención se encuentra, por ejemplo, en el recipiente estanco al aire, por ejemplo, en sobres, en forma de un granulado, un procedimiento de producción comprende, por ejemplo, las siguientes etapas:
 - (i) pesar excipientes farmacéuticamente compatibles, un antioxidante y tetrahidrobiopterina y/o un precursor metabólico de la misma,
 - 15 (ii) mezclar los componentes de (i),
 - (iii) granular la mezcla de (ii) con un agente de granulación,
 - (iv) un secado a presión o térmico de los gránulos de (iii),
 - (v) dado el caso y preferiblemente un ajuste de tamaño de los gránulos de (iv), por ejemplo, mediante tamizado,
 - (vi) dado el caso añadir y mezclar excipientes farmacéuticamente compatibles adicionales a gránulos de (v) y,
 - 20 (vii) disolver la mezcla de (vi) en un disolvente acuoso, dado el caso en un recipiente dispensador, que está unido o se une con un dispositivo de dosificación para la dispensación dosificada de la disolución acuosa, y
 - (viii) dado el caso introducir la disolución acuosa de (vii) en un recipiente dispensador, que está unido o se une con un dispositivo de dosificación para la dispensación dosificada de la disolución acuosa.
- 25 Cuando la composición sólida se encuentra, por ejemplo, en forma de microgránulos, un procedimiento de producción comprende, por ejemplo, las siguientes etapas:
 - (i) pesar excipientes farmacéuticamente compatibles, un antioxidante y tetrahidrobiopterina y/o un precursor metabólico de la misma,
 - (ii) mezclar los componentes de (i),
 - (iii) granular la mezcla de (ii) con un agente de granulación,
 - 30 (iv) microgranular los gránulos de (iii),
 - (v) secar los microgránulos de (iv),
 - (vi) disolver los microgránulos de (v) en un disolvente acuoso, dado el caso en un recipiente dispensador, que está unido o se une con un dispositivo de dosificación para la dispensación dosificada de la disolución acuosa, y
 - 35 (vii) dado el caso introducir la disolución acuosa de (vi) en un recipiente dispensador, que está unido o se une con un dispositivo de dosificación para la dispensación dosificada de la disolución acuosa.
- Se ha mostrado que una disolución acuosa en una forma de administración según la presente invención es estable a una temperatura de desde 2°C hasta 60°C, tal como de 4°C a 40°C, por ejemplo, a temperatura ambiente.
- Una disolución acuosa en una forma de administración según la presente invención se denomina en el presente documento como “estable”, cuando contiene al menos el 95%, por ejemplo, el 96%, el 97%, el 98% o el 99% de la concentración inicial de tetrahidrobiopterina, o de un precursor metabólico de la misma, en particular (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina-2HCl, tras un almacenamiento de al menos un mes, por ejemplo, de 2, 3, 4, 5, 6, 9 o 12 meses. A este respecto, la concentración inicial de tetrahidrobiopterina, o de un precursor metabólico de la misma, se define como aquella concentración, que se determina directamente tras proporcionar la disolución acuosa en una forma de administración según la presente invención mediante medios adecuados, por ejemplo, HPLC.
- 40 Por ejemplo, como consecuencia de la posibilidad de una alta exactitud de dosificación, una forma de administración según la presente invención es especialmente adecuada para la administración de tetrahidrobiopterina, o de un
- 45

precursor metabólico de la misma, a lactantes o niños, pudiendo administrarse, por ejemplo, la disolución acuosa en una forma de administración según la presente invención ventajosamente junto con un alimento, por ejemplo, junto con leche, tal como leche materna y leche, producida partir de alimento de leche en polvo, bebidas sin alcohol, sopas, alimento para bebés.

- 5 En un aspecto adicional, la presente invención pone a disposición una forma de administración farmacéutica, que es especialmente adecuada para la administración de tetrahidrobiopterina, o de un precursor metabólico de la misma, a lactantes o niños, por ejemplo, el uso de una forma de administración farmacéutica según la presente invención para la producción de un fármaco para el tratamiento de variantes de fenilcetonuria, que están provocadas por un déficit de tetrahidrobiopterina, en particular hiperfenilalaninemia, mediante la administración de tetrahidrobiopterina o de un precursor metabólico de la misma a niños o lactantes, en particular mediante la administración en combinación con leche o alimento para bebés.

- 10 En otro aspecto, la presente invención da a conocer el uso de un antioxidante, siendo el antioxidante un compuesto de sulfhidrilo, para estabilizar una disolución acuosa de tetrahidrobiopterina, o de un precursor metabólico de la misma, para un periodo de tiempo de almacenamiento, por ejemplo, para el almacenamiento en estado abierto, de al menos un mes, por ejemplo, de 2, 3, 4, 5, 6, 9 o 12 meses, comprendiendo en particular la razón molar de la tetrahidrobiopterina o del precursor metabólico de la misma con respecto al antioxidante una razón de desde aproximadamente 1,5:1 hasta 1:4, en particular desde 1:1 hasta 1:1,5.

- 15 En un aspecto adicional, la presente invención da a conocer el uso de un antioxidante, siendo el antioxidante un compuesto de sulfhidrilo, en particular de una cisteína, para estabilizar una disolución acuosa de tetrahidrobiopterina, o de un precursor metabólico de la misma, siendo la tetrahidrobiopterina, o el precursor metabólico de la misma estable a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y al $75\% \pm 5\%$ de humedad relativa y/o a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ al $60\% \pm 5\%$ de humedad relativa, conservándose en particular el 95%, en particular el 96%, el 97%, el 97,5%, el 98% o el 99% de la concentración inicial de tetrahidrobiopterina, o de un precursor metabólico de la misma tras un almacenamiento de al menos un mes, en particular 2, 3, 4, 5, 6, 9 o 12 meses.

- 20 Una disolución acuosa en una forma de administración según la presente invención puede usarse como medicamento, o para la producción de un medicamento, para tratar, aliviar o curar una enfermedad, que requiere la administración de tetrahidrobiopterina y/o de un precursor metabólico de la misma, como, por ejemplo, hiperfenilalaninemia, por ejemplo, hiperfenilalaninemia sensible a tetrahidrobiopterina, diabetes tipo II, varias formas de hipertensión, disfunción eréctil y subgrupos de trastornos con un metabolismo de neurotransmisores modificado, como, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson.

El término "hiperfenilalaninemia", tal como se usa en el presente documento, comprende una alteración metabólica en un mamífero, preferiblemente en el ser humano, que se caracteriza por un nivel de suero en sangre aumentado de fenilalanina, normalmente en el intervalo de desde 120 hasta 600 $\mu\text{mol/l}$.

- 35 El término "hiperfenilalaninemia sensible a tetrahidrobiopterina", tal como se usa en el presente documento, comprende aquella variante de la hiperfenilalaninemia, que está definida por un déficit de fenilalanina hidroxilasa o un error en la síntesis de tetrahidrobiopterina, que puede aliviarse, tratarse o curarse mediante la administración de tetrahidrobiopterina y/o de un precursor de la misma.

- 40 El tratamiento de hiperfenilalaninemia y en particular el tratamiento de hiperfenilalaninemia sensible a la tetrahidrobiopterina requiere una administración diaria de una dosis total, que depende del peso corporal del paciente. La dosis total necesaria diariamente se administra en general en dos partes, pero también puede administrarse en más de dos partes.

Descripción de las figuras

- 45 Figura 1. Influencia de la N-acetilcisteína usada en las concentraciones indicadas (p/v) sobre la estabilidad de tetrahidrobiopterina en una disolución acuosa. Los valores indicados son valores medios de al menos 3 ensayos $\pm$ desviación estándar.

Figura 2. Influencia de la cisteína usada en las concentraciones indicadas (p/v) sobre la estabilidad de tetrahidrobiopterina en una disolución acuosa. Los valores indicados son valores medios de al menos 3 ensayos $\pm$ desviación estándar.

Ejemplo 1

- 50 Parámetros de dosificación para una administración individual de una forma de administración según la presente invención desde el lactante hasta el adulto.

- 55 La siguiente tabla 1 ilustra la dosificación exacta en el caso de usar una formulación líquida, al 10%, de tetrahidrobiopterina con ayuda de una bomba de dosificación para dispensar alícuotas de 500 μl (para administrar la cantidad adecuada de tetrahidrobiopterina, que es necesaria para tratar, aliviar o curar una hiperfenilalaninemia sensible a la tetrahidrobiopterina, tiene que emplearse sin embargo la dosis descrita dos veces al día).

Tabla 1: Dosificación 10 mg/kg

Peso del paciente	ml por dosis	
5 kg	→ 0,5 ml (1 unidad)	disolución de tetrahidrobiopterina al 10%
10 kg	→ 1 ml (2 unidades)	disolución de tetrahidrobiopterina al 10%
20 kg	→ 2 ml (4 unidades)	disolución de tetrahidrobiopterina al 10%
40 kg	→ 4 ml (8 unidades)	disolución de tetrahidrobiopterina al 10%
70 kg	→ 7 ml (14 unidades)	disolución de tetrahidrobiopterina al 10%
100 kg	→ 10 ml (20 unidades)	disolución de tetrahidrobiopterina al 10%

Para reducir el número de las unidades, que son necesarias en adultos de desde 70 hasta 100 kg y más, puede utilizarse alternativamente una bomba de dosificación, que puede dispensar alícuotas de 1,0, 1,5 o 2,0 ml.

Ejemplo 2

5 Composiciones de BH₄ acuosas

Formulación acuosa A, que comprende el 10% p/p de BH₄ 2HCl

(6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina·2HCl	10 g
L-cisteína-HCl	5 g
benzoato de sodio (EuAB)	0,2 g
agua desmineralizada (EuAB)	hasta 100 ml

Formulación acuosa B, que comprende el 10% p/p de BH₄ 2HCl

(6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina·2HCl	10 g
L-cisteína-HCl	5 g
Syloid®AL	5 g
benzoato de sodio (EuAB)	0,2 g
agua desmineralizada (EuAB)	hasta 100 ml

10 Formulación acuosa AB, que comprende el 10% p/p de BH₄ 2HCl

(6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina·2HCl	10 g
L-cisteína-HCl	5 g
benzoato de sodio (EuAB)	0,1 g
sorbato de potasio (EuAB)	0,1 g
agua desmineralizada (EuAB)	hasta 100 ml

Ejemplo 3

Mezcla previa de polvo con tetrahidrobiopterina para la producción de disoluciones acuosas

Las formulaciones secas de tetrahidrobiopterina están diseñadas para, tras la reconstitución en una cantidad adecuada de agua desmineralizada, producir 100 ml de una formulación de tetrahidrobiopterina líquida al 10%. La formulación seca comprende preferiblemente un agente desecante.

15

Composición sólida C

ES 2 736 730 T3

(6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina·2HCl	10 g
L-cisteína·HCl anhidro	5 g
benzoato de sodio (EuAB)	0,2 g

Composición sólida D (con Syloid® al 1%)

(6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina·2HCl	10 g
L-cisteína·HCl anhidro	5 g
Syloid®AL 1 FP (5%)	0,15 g
benzoato de sodio (EuAB)	0,2 g

Composición sólida E (con Syloid® al 5%)

(6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina·2HCl	10 g
L-cisteína·HCl anhidro	5 g
Syloid®AL 1 FP (5%)	0,76 g
benzoato de sodio (EuAB)	0,2 g

5

Ejemplo 4

Estabilidad en función del compuesto de sulfhidrilo añadido

Se evalúa la influencia de N-acetilcisteína (figura 1) y L-cisteína (figura 2) en diferentes concentraciones sobre la estabilidad de una disolución de tetrahidrobiopterina al 10% (p/p). Se almacenan formulaciones acuosas a temperatura ambiente y se toman alícuotas en momentos predeterminados y se analizan en cuanto al contenido en tetrahidrobiopterina, concretamente según el procedimiento de oxidación diferenciada descrito por Fukushima *et al.* (Fukushima T., Nixon J.C. - Analysis of reduced forms of biopterin in biological tissues and fluids. - Anal Biochem., 102 (1), 176-188, 1980; Fukushima T., Nixon J.C. - Chromatographic analysis of pteridines. - Methods Enzymol., 66, 429-436, 1980). Los resultados de este estudio se exponen en las figuras 1 y 2.

15 Ejemplo 5

Estabilidad a largo plazo de composiciones de BH₄ líquidas

Las sustancias en polvo que contienen BH₄ según la formulación A se pasan a botellas de vidrio marrones de Valois, que están llenos con hasta 100 g de agua ultrapura Millipore y se cierran con los discos y tapones de aluminio de Valois. La mitad de las botellas se envasan adicionalmente en bolsas de aluminio. Las muestras se llevan en condiciones aceleradas (40°C ± 2°C y el 75% ± el 5% de humedad relativa) y condiciones a largo plazo (25°C ± 2°C al 60% ± 5% de humedad relativa) a la cámara climática y se almacenan durante 6 meses. El contenido en BH₄ al principio del ensayo y tras el periodo de tiempo de 6 meses se evalúa empleando el procedimiento de oxidación ácida y alcalina de Fukushima *et al.* La tabla 2 muestra las cantidades de BH₄ relativas, que se miden tras un almacenamiento de 6 meses o 12 meses, en comparación con la cantidad de partida.

25

Tabla 2

Condiciones	25°C / 60% de HR		40°C / 75% de HR	
Muestra	1	2	3	4
Sustancia	Líquido de BH ₄ - con bolsa de aluminio	Líquido de BH ₄ - sin bolsa de aluminio	Líquido de BH ₄ - con bolsa de aluminio	Líquido de BH ₄ - sin bolsa de aluminio
Cantidad de BH ₄ relativa [%]: tras 6 meses	105,1 ± 0,2	103,1 ± 0,2	103,5 ± 0,1	100,2 ± 0,2

ES 2 736 730 T3

Cantidad de BH ₄ relativa [%]: tras 12 meses	105,0 ± 0,2	102,9 ± 0,2	n.r.	n.r.
---	-------------	-------------	------	------

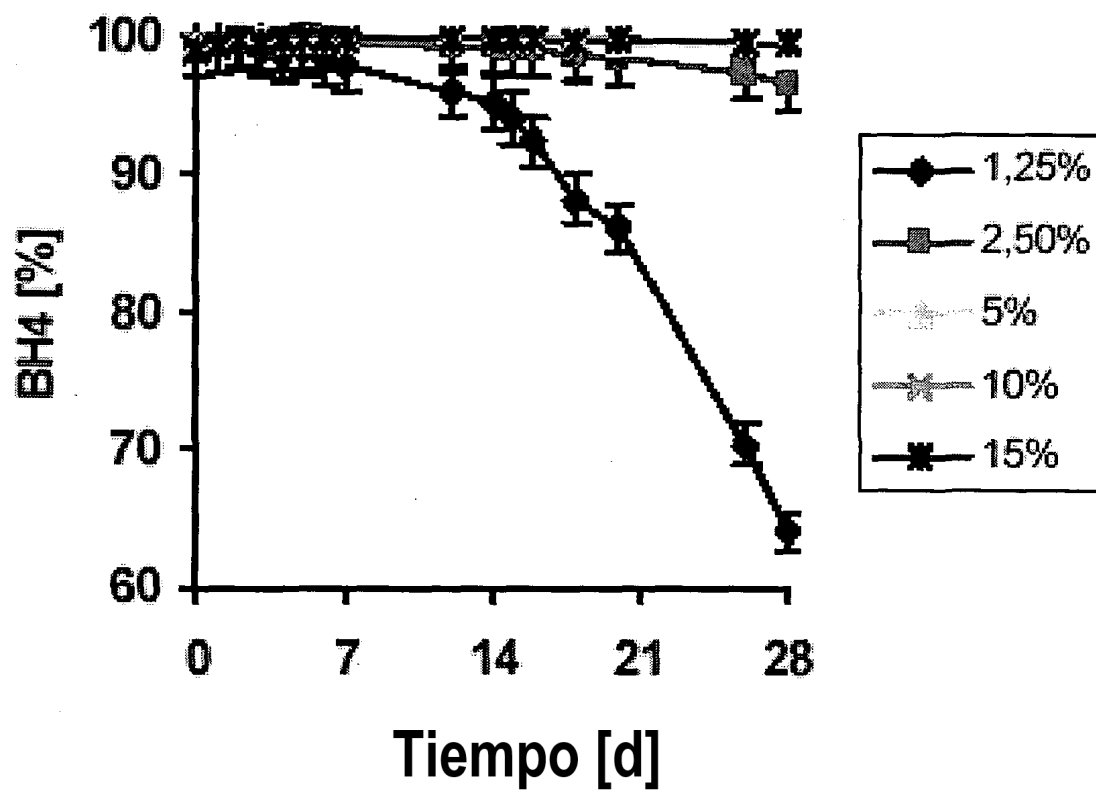
n.r.: no realizado

Resulta evidente que el contenido en BH₄ de la formulación de BH₄ líquida no empeora ni siquiera tras 6 meses en condiciones de almacenamiento aceleradas.

REIVINDICACIONES

1. Forma de administración farmacéutica oral, que comprende tetrahidrobiopterina, o un precursor metabólico de la misma, caracterizada porque comprende una disolución acuosa de tetrahidrobiopterina o de un precursor metabólico de la misma, y un antioxidante, en un recipiente dispensador y un dispositivo de dosificación para la dispensación dosificada de la disolución acuosa, siendo el antioxidante un compuesto de sulfhidrilo y ascendiendo la razón molar de la tetrahidrobiopterina o del precursor metabólico de la misma con respecto al compuesto de sulfhidrilo a de 1,5:1 a 1:4 o más, en particular desde 1:1 hasta 1:1,5.
2. Forma de administración farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto de sulfhidrilo es un compuesto de cisteína, en particular seleccionado del grupo cisteína, y compuestos derivados de la misma, en particular seleccionado del grupo N-acetilcisteína, homocisteína, N-acetilhomocisteína, éster metílico de cisteína, éster etílico de cisteína, éster metílico de homocisteína o éster etílico de homocisteína; o mezclas de dos o varios compuestos de sulfhidrilo diferentes, dado el caso en forma de una sal, en particular en forma de una sal de hidrocloreuro.
3. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque la tetrahidrobiopterina, o el precursor metabólico de la misma, se encuentra en una concentración de desde el 0,5% en peso hasta el 50% en peso, en particular del 2% en peso al 20% en peso, en particular del 5% en peso al 15% en peso.
4. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el valor de pH de la disolución acuosa se encuentra por debajo de 5, en particular por debajo de 2.
5. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el dispositivo de dosificación posibilita una dispensación de alícuotas de la disolución acuosa de desde 100 µl hasta 2000 µl.
6. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el dispositivo de dosificación está unido de manera firme con el recipiente dispensador.
7. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque comprende un kit, en el que la disolución acuosa en un recipiente dispensador y el dispositivo de dosificación están separados, pero envasados juntos en un envase.
8. Uso de una forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la producción de un fármaco para el tratamiento de variantes de fenilcetonuria, que están provocadas por un déficit de tetrahidrobiopterina, en particular hiperfenilalaninemia, mediante la administración de tetrahidrobiopterina o de un precursor metabólico de la misma a niños o lactantes, en particular mediante la administración en combinación con leche o alimento para bebés.

N-acetilcisteína



L-cisteína

