

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016123169, 14.11.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
14.11.2013 US 61/904,369

(43) Дата публикации заявки: 19.12.2017 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 14.06.2016(86) Заявка РСТ:
US 2014/065693 (14.11.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/073816 (21.05.2015)

Адрес для переписки:

123242, Москва, Кудринская пл., 1, а/я 35,
"Михайлюк, Сороколат и партнеры - патентные
поверенные"

(71) Заявитель(и):

**УЛЬТРАДЖИНИКС
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**КЛОПП Джон (US),
МОРРИС Габриелл (US),
КАККИС Эмиль (US),
ДЖАНГЛЗ Стивен (US)**(54) **ТВЕРДЫЕ КОМПОЗИЦИИ ТРИГЛИЦЕРИДОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Твердая композиция, содержащая триглицериды с одной или более жирными кислотами в качестве действующего вещества, а также твердое вещество;

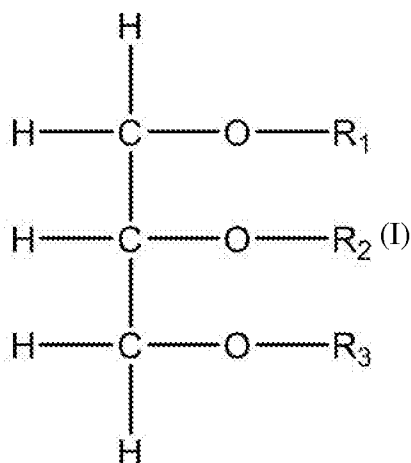
при этом действующее вещество имеет степень чистоты, составляющую более чем 95%, и твердая композиция содержит по меньшей мере около 50% триглицеридов по массе.

2. Твердая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что одна или более жирных кислот представляют собой одну или более жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, выбранных из группы, состоящей из C5, C7, C9, C11, C13, C15 и любых их комбинаций; и при этом действующее вещество имеет степень чистоты, составляющую более чем 98%.

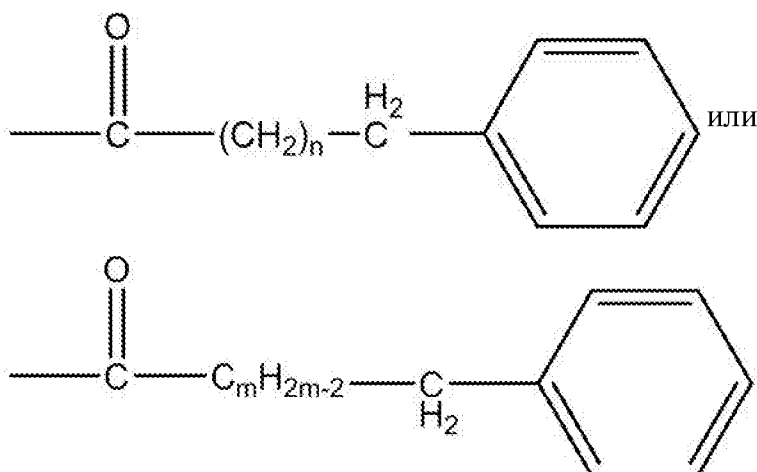
3. Твердая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что триглицериды включают масло тригептаноина.

4. Твердая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что одна или более жирных кислот представляют собой одну или более фенилалкановых кислот и/или фенилалкеновых кислот.

5. Твердая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что триглицериды включают соединение формулы (I):



где R_1 , R_2 и R_3 независимо представляют собой H,



и n равно нулю или четному числу от 2-24, и m равно четному числу от 2-24, при условии, что по меньшей мере один из R_1 , R_2 и R_3 является отличным от H.

6. Твердая композиция по п. 5, отличающаяся тем, что соединение представляет собой глицеринфенилбутират.

7. Твердая композиция по любому из пп. 1-6, которая содержит по меньшей мере около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85% или около 90% действующего вещества по массе композиции.

8. Твердая композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что твердое вещество включает твердый носитель.

9. Твердая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что твердый носитель представляет собой пирогенный диоксид кремния.

10. Твердая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что твердый носитель выбирают из группы, состоящей из SiO_2 , TiO_2 , Al_2O_3 , цеолитов, Cab-O-Sil, а также их комбинаций.

11. Твердая композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что твердое вещество дополнительно включает один или более полимеров с замедленным высвобождением.

12. Твердая композиция по п. 11, отличающаяся тем, что полимер с замедленным высвобождением представляет собой пленкообразующий, нерастворимый в воде полимер.

13. Твердая композиция по п. 12, отличающаяся тем, что пленкообразующий, нерастворимый в воде полимер выбирают из группы, состоящей из этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, пропионата целлюлозы (с низкой, средней или высокой молекулярной массой), ацетатпропионата целлюлозы, ацетатбутирата целлюлозы,

ацетатфталата целлюлозы, триацетата целлюлозы, поли(метилметакрилата), поли(этилметакрилата), поли(бутилметакрилата), поли(изобутилметакрилата), поли(гексилметакрилата), поли(изодецилметакрилата), поли(лаурилметакрилата), поли(фенилметакрилата), поли(метилакрилата), поли(изопропилакрилата), поли(изобутилакрилата), поли(октадецилакрилата), поли(этилена), поли(этилена) низкой плотности, поли(этилена) высокой плотности, поли(пропилена), поли(этиленоксида), поли(этилентерефталата), поли(винилизобутилового эфира), поли(винилацетата), поли(винилхлорида) или полиуретана, или их смесей.

14. Твердая композиция по п. 13, отличающаяся тем, что пленкообразующий, нерастворимый в воде полимер представляет собой ацетат целлюлозы.

15. Твердая композиция по п. 11, отличающаяся тем, что один или более полимеров с замедленным высвобождением включают один или более полимеров, зависящих от pH.

16. Твердая композиция по п. 15, отличающаяся тем, что зависящий от pH полимер выбирают из группы, состоящей из сополимера метилакрилата и метакриловой кислоты, ацетатсукцината целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (ацетатсукцината гипромеллозы), поливинилацетатфталата (ПВАФ), сополимера метилметакрилата и метакриловой кислоты, альгината и стеариновой кислоты, а также любых их комбинаций.

17. Твердая композиция по любому из пп. 1-6, которая находится в виде порошка.

18. Твердая композиция по п. 17, которая содержит по массе композиции от около 50% до около 80% действующего вещества;
от около 10% до около 30% твердого носителя; и
от около 10% до около 30% полимера с замедленным высвобождением.

19. Твердая композиция по п. 18, отличающаяся тем, что действующее вещество, твердый носитель и полимер с замедленным высвобождением составляют около 2:1:1 в массовом соотношении.

20. Твердая композиция по п. 17, отличающаяся тем, что порошок содержит частицы, имеющие средний диаметр, составляющий менее чем около 10 микрон.

21. Твердая композиция по п. 20, отличающаяся тем, что частицы имеют средний диаметр, составляющий менее чем около 9 микрон, менее чем около 8 микрон, менее чем около 7 микрон, менее чем около 6 микрон, менее чем около 5 микрон, менее чем около 4 микрон, менее чем около 3 микрон, менее чем около 2 микрон, менее чем около 1000 нм, менее чем около 900 нм, менее чем около 800 нм, менее чем около 700 нм, менее чем около 600 нм, менее чем около 500 нм, менее чем около 400 нм, менее чем около 300 нм, менее чем около 290 нм, менее чем около 280 нм, менее чем около 270 нм, менее чем около 260 нм, менее чем около 250 нм, менее чем около 240 нм, менее чем около 230 нм, менее чем около 220 нм, менее чем около 210 нм, менее чем около 200 нм, менее чем около 190 нм, менее чем около 180 нм, менее чем около 170 нм, менее чем около 160 нм, менее чем около 150 нм, менее чем около 140 нм, менее чем около 130 нм, менее чем около 120 нм, менее чем около 110 нм, менее чем около 100 нм, менее чем около 90 нм, менее чем около 80 нм, менее чем около 70 нм, менее чем около 60 нм, менее чем около 50 нм, менее чем около 40 нм, менее чем около 30 нм, менее чем около 20 нм, менее чем около 10 нм, менее чем около 9 нм, менее чем около 8 нм, менее чем около 7 нм, менее чем около 6 нм или менее чем около 5 нм.

22. Твердая композиция, содержащая множество твердых частиц, при этом каждая частица содержит триглицериды с одной или более жирными кислотами в качестве действующего вещества, адсорбированные на твердом веществе;

при этом действующее вещество имеет степень чистоты, составляющую более чем 95%, и твердая композиция содержит по меньшей мере около 50% триглицеридов по

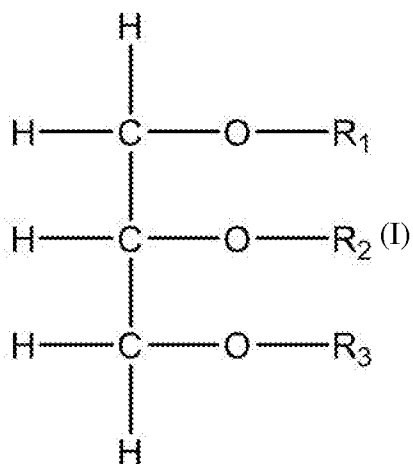
массе.

23. Твердая композиция по п. 22, отличающаяся тем, что одна или более жирных кислот представляют собой одну или более жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, выбранных из группы, состоящей из C5, C7, C9, C11, C13, C15 и любых их комбинаций; и при этом действующее вещество имеет степень чистоты, составляющую более чем 98%.

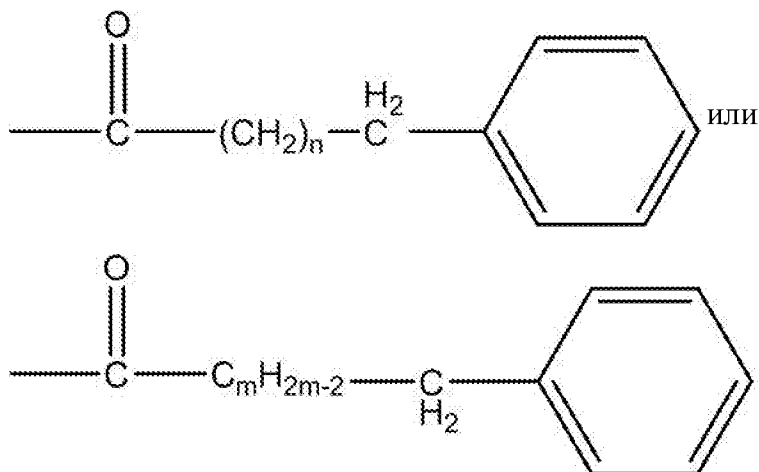
24. Твердая композиция по п. 23, отличающаяся тем, что триглицериды включают масло тригептаноина.

25. Твердая композиция по п. 22, отличающаяся тем, что одна или более жирных кислот представляют собой одну или более фенилалкановых кислот и/или фенилалкеновых кислот.

26. Твердая композиция по п. 25, отличающаяся тем, что триглицериды включают соединение формулы (I):



где R_1 , R_2 и R_3 независимо представляют собой H,



и n равно нулю или четному числу от 2-24, и m равно четному числу от 2-24, при условии, что по меньшей мере один из R_1 , R_2 и R_3 является отличным от H.

27. Твердая композиция по п. 26, отличающаяся тем, что соединение представляет собой глицеринфенилбутират.

28. Твердая композиция по любому из пп. 22-27, которая содержит по меньшей мере около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85% или около 90% действующего вещества по массе композиции.

29. Твердая композиция по любому из пп. 22-27, отличающаяся тем, что твердое вещество включает твердый носитель.

30. Твердая композиция по п. 29, отличающаяся тем, что твердый носитель представляет собой пирогенный диоксид кремния.

31. Твердая композиция по п. 29, отличающаяся тем, что твердый носитель выбирают из группы, состоящей из SiO_2 , TiO_2 , Al_2O_3 , цеолитов, Cab-O-Sil, а также их комбинаций.

32. Твердая композиция по любому из пп. 22-27, отличающаяся тем, что твердое вещество имеет удельную поверхность, составляющую по меньшей мере $20 \text{ м}^2/\text{г}$.

33. Твердая композиция по любому из пп. 22-27, отличающаяся тем, что твердое вещество дополнительно включает один или более полимеров с замедленным высвобождением.

34. Твердая композиция по п. 33, отличающаяся тем, что один или более полимеров с замедленным высвобождением включают пленкообразующий, нерастворимый в воде полимер.

35. Твердая композиция по п. 34, отличающаяся тем, что пленкообразующий, нерастворимый в воде полимер выбирают из группы, состоящей из этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, пропионата целлюлозы (с низкой, средней или высокой молекулярной массой), ацетатпропионата целлюлозы, ацетатбутирата целлюлозы, ацетатфталата целлюлозы, триацетата целлюлозы, поли(метилметакрилата), поли(этилметакрилата), поли(бутилметакрилата), поли(изобутилметакрилата), поли(гексилметакрилата), поли(изодецилметакрилата), поли(лаурилметакрилата), поли(фенилметакрилата), поли(метилакрилата), поли(изопропилакрилата), поли(изобутилакрилата), поли(октадецилакрилата), поли(этилена), поли(этилена) низкой плотности, поли(этилена) высокой плотности, поли(пропилена), поли(этиленоксида), поли(этилентерефталата), поли(винилизобутилового эфира), поли(винилацетата), поли(винилхлорида) или полиуретана, или их смесей.

36. Твердая композиция по п. 35, отличающаяся тем, что пленкообразующий, нерастворимый в воде полимер представляет собой ацетат целлюлозы.

37. Твердая композиция по п. 36, которая содержит по массе композиции от около 50% до около 80% действующего вещества от около 10% до около 30% твердого носителя; и от около 10% до около 30% полимера с замедленным высвобождением.

38. Твердая композиция по п. 37, отличающаяся тем, что действующее вещество, твердый носитель и полимер с замедленным высвобождением составляют около 2:1:1 в массовом соотношении.

39. Твердая композиция по любому из пп. 22-27, отличающаяся тем, что частицы имеют средний диаметр, составляющий менее чем около 10 микрон.

40. Твердая композиция по п. 30, отличающаяся тем, что твердые частицы имеют средний диаметр, составляющий менее чем около 9 микрон, менее чем около 8 микрон, менее чем около 7 микрон, менее чем около 6 микрон, менее чем около 5 микрон, менее чем около 4 микрон, менее чем около 3 микрон, менее чем около 2 микрон, менее чем около 1000 нм, менее чем около 900 нм, менее чем около 800 нм, менее чем около 700 нм, менее чем около 600 нм, менее чем около 500 нм, менее чем около 400 нм, менее чем около 300 нм, менее чем около 290 нм, менее чем около 280 нм, менее чем около 270 нм, менее чем около 260 нм, менее чем около 250 нм, менее чем около 240 нм, менее чем около 230 нм, менее чем около 220 нм, менее чем около 210 нм, менее чем около 200 нм, менее чем около 190 нм, менее чем около 180 нм, менее чем около 170 нм, менее чем около 160 нм, менее чем около 150 нм, менее чем около 140 нм, менее чем около 130 нм, менее чем около 120 нм, менее чем около 110 нм, менее чем около 100 нм, менее чем около 90 нм, менее чем около 80 нм, менее чем около 70 нм, менее чем около 60 нм, менее чем около 50 нм, менее чем около 40 нм, менее чем около 30 нм, менее чем около 20 нм, менее чем около 10 нм, менее чем около 9 нм, менее чем около 8 нм, менее чем около 7 нм, менее чем около 6 нм или менее чем около 5 нм.

41. Твердая композиция по любому из пп. 22-27, отличающаяся тем, что твердые частицы получают посредством распылительной сушки распыленной суспензии, содержащей триглицериды с одной или более жирными кислотами с нечетным числом атомов углерода в качестве действующего вещества, а также твердое вещество.

42. Твердая композиция по любому из пп. 22-27, которая дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

43. Твердая композиция по любому из пп. 22-27, отличающаяся тем, что действующее вещество имеет степень чистоты, составляющую более чем 97%, после около четырех недель подвергания воздействию около 25 °С при около 60% относительной влажности при упаковке в герметичный контейнер.

44. Твердая композиция по любому из пп. 22-27, отличающаяся тем, что композиция имеет содержание воды, составляющее не более чем 0,35% по массе, после около четырех недель подвергания воздействию около 25 °С при около 60% относительной влажности при упаковке в герметичный контейнер.

45. Твердая композиция по любому из пп. 22-27, отличающаяся тем, что действующее вещество имеет степень чистоты, составляющую более чем 97%, после около четырех недель подвергания воздействию около 40 °С при около 75% относительной влажности при упаковке в герметичный контейнер.

46. Твердая композиция по любому из пп. 22-27, отличающаяся тем, что композиция имеет содержание воды, составляющее не более чем 0,45% по массе, после около четырех недель подвергания воздействию 40 °С при около 75% относительной влажности при упаковке в герметичный контейнер.

47. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, включающий пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества твердой композиции по любому из пп. 1-3, при этом заболевание, расстройство или состояние выбирают из любого одного или более из следующих заболеваний, расстройств или состояний: нарушения или недостаточности окисления жирных кислот; болезни с полиглюкозановыми тельцами у взрослых; дефекта митохондриального окисления жирных кислот (например, связанного с карнитин-пальмитоилтрансферазой I, карнитин-пальмитоилтрансферазой II, карнитин-ацилкарнитин-транслоказой, ацил-КоА-дегидрогеназой жирных кислот с очень длинной цепью, трифункциональным белком, гидроксацил-КоА-дегидрогеназой жирных кислот с длинной цепью, множественной ацил-КоА-дегидрогеназой, ацил-КоА-дегидрогеназой жирных кислот с короткой цепью, альфа-глюкозидазой, ветвящим ферментом, деветвящим ферментом, миофосфорилазой или фосфофруктокиназой); болезни накопления гликогена (например, болезни накопления гликогена II типа); синдрома дефицита транспортера глюкозы 1 типа (GLUT1); и митохондриальной миопатии.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что твердую композицию вводят совместно с едой, питьем или съедобной композицией.

49. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, включающий пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества твердой композиции по любому из пп. 1 и 4-6, при этом заболевание, расстройство или состояние выбирают из любого одного или более из следующих заболеваний, расстройств или состояний: нарушений цикла мочевины (НЦМ) и печеночной энцефалопатии (ПЭ).

50. Фармацевтическая композиция, содержащая триглицериды с одной или более жирными кислотами с нечетным числом атомов углерода в качестве действующего вещества, при этом действующее вещество имеет степень чистоты, составляющую более чем 98%, и одну или более жирных кислот с нечетным числом атомов углерода выбирают из группы, состоящей из C5, C7, C9, C11, C13, C15 и любых их комбинаций.

51. Фармацевтическая композиция по п. 50, которая содержит триглицериды с жирными кислотами с семью атомами углерода.
52. Фармацевтическая композиция по п. 51, которая дополнительно содержит триглицериды с одной или более жирными кислотами с нечетным числом атомов углерода, выбранными из группы, состоящей из C5, C9, C11, C13, C15 и любых их комбинаций.
53. Фармацевтическая композиция по п. 51, отличающаяся тем, что триглицериды с жирными кислотами с семью атомами углерода представляют собой масло тригептаноина, содержащее тригептаноат глицерина более чем 98% чистоты.
54. Фармацевтическая композиция по п. 53, отличающаяся тем, что масло тригептаноина содержит менее чем 1 мас./мас.% не-C7 триглицерида или комбинации не-C7 триглицеридов.
55. Фармацевтическая композиция по п. 53 или 54, дополнительно содержащая менее чем 0,01 мас./мас.% золы.
56. Фармацевтическая композиция по п. 53 или 54, дополнительно содержащая менее чем 0,04 мас./мас.% воды.
57. Фармацевтическая композиция по п. 53 или 54, дополнительно содержащая менее чем 2 мас./мас.% не-C7 триглицерида или комбинации не-C7 триглицеридов.
58. Фармацевтическая композиция по п. 53 или 54, отличающаяся тем, что масло тригептаноина содержит менее чем 2,5 мас./мас.% глицерина.
59. Фармацевтическая композиция по п. 53 или 54, отличающаяся тем, что масло тригептаноина содержит менее чем 1,5 мас./мас.% моногептаноата.
60. Фармацевтическая композиция по п. 53 или 54, отличающаяся тем, что масло тригептаноина содержит менее чем 3,0 мас./мас.% дигептаноата.
61. Фармацевтическая композиция по п. 53 или 54, отличающаяся тем, что масло тригептаноина содержит менее чем 2,5 мас./мас.% гексано-дигептаноата.
62. Фармацевтическая композиция по п. 53 или 54, отличающаяся тем, что масло тригептаноина содержит менее чем 2,5 мас./мас.% капроновой кислоты.
63. Фармацевтическая композиция по п. 53 или 54, отличающаяся тем, что масло тригептаноина содержит сумму примесей в количестве, составляющем менее чем 5 мас./мас.%