

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2018116572, 04.01.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.01.2012 US 61/583,796;
25.06.2012 US 61/664,047;
10.07.2012 US 61/669,940;
07.08.2012 US 61/680,622;
05.10.2012 US 61/710,517;
12.10.2012 US 61/713,388(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2014128500 14.07.2014(43) Дата публикации заявки: 23.10.2018 Бюл. №
30

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ"(71) Заявитель(и):
ОМТЕРА ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.
(US),
КРИСАЛИС ФАРМА АГ (CH)(72) Автор(ы):
МЭЙНС Тимоти Дж. (US),
МАЧИЛС Бернандус Н М (US),
МЕХТА Бхарат М. (US),
УАЙСЛЕР Джеральд (US),
ДЭВИДСОН Майкл (US),
ВУД Питер Ральф (GB)

(54) Композиции омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в форме свободной кислоты, обогащенные DPA

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

EPA (эйкозапентаеновая кислота), по существу в форме свободной кислоты, в количестве по меньшей мере приблизительно (а/а) 50%;

DHA (докозагексаеновая кислота), по существу в форме свободной кислоты, в количестве по меньшей мере приблизительно 15% (а/а);

DPA (докозапентаеновая кислота), по существу в форме свободной кислоты, в количестве по меньшей мере приблизительно 1% (а/а).

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой

DPA представлена в количестве по меньшей мере приблизительно 2% (а/а).

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой

DPA представлена в количестве по меньшей мере приблизительно 2,5% (а/а).

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой

DPA представлена в количестве по меньшей мере приблизительно 3% (а/а).

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой

DPA представлена в количестве по меньшей мере приблизительно 3,5% (а/а).

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой

EPA представлена в количестве по меньшей мере приблизительно 51% (а/а).

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой

R U 2 0 1 8 1 1 6 5 7 2 A

R U 2 0 1 8 1 1 6 5 7 2 A

R U 2018116572 A

- EPA представлена в количестве по меньшей мере приблизительно 52% (а/а).
8. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой
EPA представлена в количестве по меньшей мере приблизительно 53% (а/а).
9. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой
EPA представлена в количестве по меньшей мере приблизительно 54% (а/а).
10. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой
DHA представлена в количестве по меньшей мере приблизительно 16% (а/а).
11. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой
DHA представлена в количестве по меньшей мере приблизительно 17% (а/а).
12. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой
EPA представлена в количестве от приблизительно 55% (а/а) до приблизительно 56% (а/а);
DHA представлена в количестве от приблизительно 19% (а/а) до приблизительно 20% (а/а); и
DPA представлена в количестве от приблизительно 4% (а/а) до приблизительно 5% (а/а).
13. Фармацевтическая композиция, содержащая:
EPA, по существу в форме свободной кислоты, в количестве от приблизительно 50% (м/м) (процент по массе всех жирных кислот в композиции) до приблизительно 60% (м/м);
DHA, по существу в форме свободной кислоты, в количестве от приблизительно 15% (м/м) до приблизительно 25% (м/м); и
DPA, по существу в форме свободной кислоты, в количестве не менее чем приблизительно 1% (м/м).
14. Фармацевтическая композиция по п. 13, в которой
EPA и DHA представлены в общем количестве от приблизительно 70% (м/м) до приблизительно 80% (м/м).
15. Фармацевтическая композиция по п. 14, в которой
омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты представлены в общем количестве от 80% (м/м) до приблизительно 95% (м/м).
16. Фармацевтическая композиция по п. 15, в которой
омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты представлены в общем количестве не более чем приблизительно 10% (м/м).
17. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой
этилкарбамат, если присутствует, представлен в количестве не более чем приблизительно $0,1 \text{ млн}^{-1}$ (частей на миллион) этилкарбамата.
18. Стандартная лекарственная форма, подходящая для перорального введения, содержащая:
капсулу,
в которой инкапсулировано по меньшей мере 250 мг фармацевтической композиции по п. 1.
19. Стандартная лекарственная форма по п. 18, где в указанной капсule инкапсулировано по меньшей мере 500 мг фармацевтической композиции по п. 1.
20. Стандартная лекарственная форма по п. 18, где в указанной капсule инкапсулировано приблизительно 1000 мг фармацевтической композиции по п. 1.
21. Стандартная лекарственная форма по п. 18, где оболочка капсулы содержит желатин.
22. Стандартная лекарственная форма по п. 21, где капсула представляет собой

мягкую желатиновую капсулу.

23. Стандартная лекарственная форма по п. 22, где оболочка мягкой желатиновой капсулы содержит свиной желатин типа А.

24. Стандартная лекарственная форма по п. 23, где оболочка мягкой желатиновой капсулы содержит достаточное количество свиного желатина типа А таким образом, что капсула распадается в течение периода времени не более чем 30 минут в очищенной воде при 37°C после хранения в течение по меньшей мере 3 месяцев при 40°C.

25. Стандартная лекарственная форма по п. 23, где желатин оболочки мягкой желатиновой капсулы содержит по меньшей мере 5% свиного желатина типа А.

26. Стандартная лекарственная форма по п. 23, где желатин оболочки мягкой желатиновой капсулы содержит по меньшей мере 25% свиного желатина типа А.

27. Стандартная лекарственная форма по п. 26, где оболочка мягкой желатиновой капсулы содержит по меньшей мере 50% свиного желатина типа А.

28. Стандартная лекарственная форма по п. 22, где мягкая желатиновая капсула имеет внешнюю оболочку.

29. Стандартная лекарственная форма по п. 28, где оболочка не является чувствительной к рН.

30. Стандартная лекарственная форма по п. 29, где оболочка содержит поли(акрилат-метилметакрилатный) сополимер.

31. Стандартная лекарственная форма по п. 30, где поли(акрилат-метилметакрилатный) сополимер представляет собой Eudragit NE-30D.

32. Стандартная лекарственная форма по п. 29, где не происходит существенного высвобождения инкапсулированной фармацевтической композиции ранее чем через 30 минут после приема внутрь.

33. Стандартная лекарственная форма по п. 32, где происходит существенное высвобождение инкапсулированной фармацевтической композиции приблизительно через 60 минут после приема внутрь.

34. Стандартная лекарственная форма по п. 28, где оболочка представляет собой зависимую от рН энтеросолюбильную оболочку.

35. Дозовый набор, содержащий множество стандартных лекарственных форм по п. 18.

36. Дозовый набор по п. 35, содержащий по меньшей мере 60 стандартных лекарственных форм.

37. Дозовый набор по п. 35, содержащий по меньшей мере 120 стандартных лекарственных форм.

38. Способ лечения тяжелой гипертриглицеридемии, включающий:
пероральное введение фармацевтической композиции по п. 1 пациенту, имеющему уровни триглицеридов в сыворотке или плазме крови до лечения не менее 500 мг/дл, в количестве и в течение времени, эффективном для снижения уровня триглицеридов в сыворотке или плазме крови ниже уровней до лечения.

39. Способ по п. 38, где эффективное количество составляет по меньшей мере приблизительно 2 г в сутки.

40. Способ по п. 38, где эффективное количество составляет по меньшей мере приблизительно 3 г в сутки.

41. Способ по п. 38, где эффективное количество составляет по меньшей мере приблизительно 4 г в сутки.

42. Способ по п. 38, где эффективное количество составляет приблизительно 2 г в сутки.

43. Способ лечения тяжелой гипертриглицеридемии, включающий пероральное введение фармацевтической композиции по п. 13 пациенту, имеющему

уровни триглицеридов в сыворотке или плазме крови до лечения не менее 500 мг/дл, в количестве и в течение времени, эффективном для снижения уровней триглицеридов в сыворотке или плазме крови ниже уровней до лечения.

44. Способ по п. 43, где эффективное количество составляет по меньшей мере приблизительно 2 г в сутки.

45. Способ по п. 38, при котором фармацевтическую композицию вводят ежедневно в течение по меньшей мере 30 суток.

46. Способ по п. 43, при котором фармацевтическую композицию вводят ежедневно в течение по меньшей мере 30 суток.

47. Способ по п. 38, при котором фармацевтическую композицию вводят в форме одной или более чем одной стандартной лекарственной формы по п. 20.

48. Способ по п. 38, дополнительно включающий
пероральное введение эффективного количества статина.

49. Способ по п. 48, где статин выбран из группы, состоящей из: правастатина, ловастатина, симвастатина, аторвастатина, флувастатина, розувастатина и питавастатина.

50. Способ лечения пациентов, имеющих уровни триглицеридов в сыворотке или плазме крови от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл, подвергаемых статиновой терапии, включающий

пероральное введение эффективного количества статина и

пероральное введение эффективного количества фармацевтической композиции по п. 1.

51. Способ лечения пациентов, подвергаемых статиновой терапии, имеющих уровни триглицеридов в сыворотке или плазме крови от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл, причем улучшение включает

дополнительное введение эффективного количества фармацевтической композиции по п. 1.

52. Способ по п. 50, где эффективное количество фармацевтической композиции по п. 1 составляет по меньшей мере приблизительно 2 г в сутки.

53. Способ по п. 50, где эффективное количество фармацевтической композиции по п. 1 составляет по меньшей мере приблизительно 3 г в сутки.

54. Способ по п. 50, где эффективное количество фармацевтической композиции по п. 1 составляет по меньшей мере приблизительно 4 г в сутки.

55. Способ по п. 50, где эффективное количество фармацевтической композиции по п. 1 составляет приблизительно 2 г в сутки.

56. Способ лечения пациента, имеющего повышенные уровни триглицеридов в сыворотке или плазме крови до лечения, включающий

введение фармацевтической композиции по п. 1 в количестве и в течение времени, эффективном для уменьшения концентрации арахидоновой кислоты (АА) в плазме крови по меньшей мере приблизительно на 5%.

57. Способ по п. 56, при котором фармацевтическую композицию вводят в количестве и в течение времени, эффективном для уменьшения концентрации АА в плазме крови по меньшей мере приблизительно на 10%.

58. Способ по п. 56, при котором фармацевтическую композицию вводят в количестве и в течение времени, эффективном для уменьшения концентрации АА в плазме крови по меньшей мере приблизительно на 20%.

59. Способ лечения пациента, имеющего повышенные уровни триглицеридов в сыворотке или плазме крови до лечения, включающий

введение фармацевтической композиции по п. 1 в количестве и в течение времени, эффективном для уменьшения концентрации арахидоновой кислоты в плазме крови по

меньшей мере приблизительно на 50 мкг/мл.

60. Способ по п. 59, при котором фармацевтическую композицию вводят в количестве и в течение времени, эффективном для уменьшения концентрации арахидоновой кислоты в плазме крови по меньшей мере приблизительно на 75 мкг/мл.

61. Способ лечения пациента, имеющего повышенные уровни триглицеридов в сыворотке или плазме крови до лечения, включающий

введение фармацевтической композиции по п. 1 в количестве и в течение времени, эффективном для увеличения отношения EPA/AA в плазме крови до по меньшей мере приблизительно 0,25.

62. Способ по п. 61, при котором фармацевтическую композицию вводят в количестве и в течение времени, эффективном для увеличения отношения EPA/AA в плазме крови до по меньшей мере приблизительно 0,50.

63. Способ по п. 62, при котором фармацевтическую композицию вводят в количестве и в течение времени, эффективном для увеличения отношения EPA/AA в плазме крови до по меньшей мере приблизительно 0,65.

64. Способ снижения уровней АроCШ в сыворотке или плазме крови, включающий введение фармацевтической композиции по п. 1 в количестве и в течение времени, достаточном для снижения уровней АроCШ в сыворотке или плазме крови относительно уровней до лечения.

65. Способ изготовления фармацевтической композиции полиненасыщенных жирных кислот в форме свободной кислоты, при котором для улучшения:

подвергают промежуточное сырье трансэтерифицированного рыбьего жира, содержащего этиловые эфиры

EPA в количестве по меньшей мере приблизительно 44% (а/а),

DHA в количестве по меньшей мере приблизительно 14% (а/а) и

DPA в количестве по меньшей мере приблизительно 1% (а/а),

стадии комплексообразования с включением мочевины,

где количество мочевины, используемое для комплексообразования, рассчитывают в соответствии с формулой I(а), или в соответствии с формулой I(б), или в соответствии с формулой I(а) и формулой I(б), где количество мочевины установлено на величину, которая находится в пределах установленного диапазона, и включает результаты для формул I(а) и I(б):

[Мочевина] = $F_{\text{обогащение-DHA}} * ((DHA_{\text{заданное}} - DHA_{\text{EE}_{\text{введенное}}}) / DHA_{\text{EE}_{\text{введенное}}})$ (Iа),

[Мочевина] = $F_{\text{обогащение-EPA}} * ((EPA_{\text{заданное}} - EPA_{\text{EE}_{\text{введенное}}}) / EPA_{\text{EE}_{\text{введенное}}})$ (Iб),

где каждый из $F_{\text{обогащение-DHA}}$ и $F_{\text{обогащение-EPA}}$ составляет приблизительно 100/0,34.

66. Способ по п. 65, при котором

EPA-EE (этиловый эфир EPA) представлен в промежуточном сырье в количестве по меньшей мере приблизительно 45% (а/а),

DHA-EE (этиловый эфир DHA) представлен в промежуточном сырье в количестве по меньшей мере приблизительно 15% (а/а) и

DPA-EE (этиловый эфир DPA) представлен в промежуточном сырье в количестве по меньшей мере приблизительно 2,5% (а/а).

67. Способ по п. 65, где фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию по п. 1.

68. Фармацевтическая композиция по п. 1, изготовленная способом по п. 66.