

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2018113801, 11.11.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
13.11.2015 US 62/255,300;  
08.01.2016 US 62/276,754;  
19.04.2016 US 15/133,087

(43) Дата публикации заявки: 16.12.2019 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 13.06.2018(86) Заявка РСТ:  
US 2016/061678 (11.11.2016)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/083758 (18.05.2017)Адрес для переписки:  
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125(71) Заявитель(и):  
ОСЕРА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)(72) Автор(ы):  
ВАН Лорен (US),  
ГРЭЙС Линда С. (US),  
БУКОФЗЕР Стэнли (US)

## (54) СОСТАВЫ L-ОРНИТИН ФЕНИЛАЦЕТАТА

## (57) Формула изобретения

1. Фармацевтический состав для перорального введения, содержащий L-орнитин фенилацетат в дозе для перорального введения от примерно 2,0 г до примерно 10 г и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

2. Фармацевтический состав для перорального введения по п. 1, отличающийся тем, что указанный состав обеспечивает профиль немедленного высвобождения L-орнитин фенилацетата при пероральном введении.

3. Фармацевтический состав для перорального введения по п. 1, отличающийся тем, что указанная доза для перорального введения L-орнитин фенилацетата составляет примерно от 5,0 до 8,0 г.

4. Фармацевтический состав для перорального введения по п. 1, отличающийся тем, что указанная доза для перорального введения L-орнитин фенилацетата составляет примерно 5 г.

5. Фармацевтический состав для перорального введения по любому из пп. 1-4, находящийся в единичной дозированной лекарственной форме.

6. Фармацевтический состав для перорального введения по любому из пп. 1-5, находящийся в двух или более дозированных лекарственных формах.

7. Фармацевтический состав для перорального введения по п. 6, отличающийся тем, что указанная единичная дозированная лекарственная форма представляет собой таблетку, капсулку, пилюлю, пеллеты, свободнотекучий порошок или жидкость.

A  
2018113801  
RU

R U 2 0 1 8 1 1 3 8 0 1 A

R U 2 0 1 8 1 1 3 8 0 1 A

8. Фармацевтический состав для перорального введения по п. 7, отличающийся тем, что указанная доза для перорального введения представляет собой жидкий раствор.

9. Фармацевтический состав для перорального введения по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что указанный состав обеспечивает превращение фенилацетата в фенилацетилглутамин более чем примерно на 30% за 24 часа.

10. Фармацевтический состав для перорального введения по п. 9, отличающийся тем, что указанный состав обеспечивает превращение фенилацетата в фенилацетилглутамин более чем примерно на 50% за 24 часа.

11. Фармацевтический состав для перорального введения по п. 10, отличающийся тем, что указанный состав обеспечивает превращение фенилацетата в фенилацетилглутамин более чем примерно на 80% за 24 часа.

12. Способ лечения или облегчения гипераммониемии, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава для перорального введения по любому из пп. 1-11.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что указанный фармацевтический состав для перорального введения обеспечивает максимальную концентрацию ( $C_{max}$ ) фенилуксусной кислоты в плазме от примерно 10 мкг/мл до примерно 120 мкг/мл.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что указанная  $C_{max}$  фенилуксусной кислоты в плазме составляет от примерно 20 мкг/мл до примерно 110 мкг/мл.

15. Способ по любому из пп. 12-14, отличающийся тем, что указанный фармацевтический состав для перорального введения обеспечивает  $C_{max}$  фенилацетилглутамина в плазме от примерно 10 мкг/мл до примерно 80 мкг/мл.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что указанная  $C_{max}$  фенилацетилглутамина в плазме составляет от примерно 20 мкг/мл до примерно 45 мкг/мл.

17. Способ лечения или облегчения гипераммониемии, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава, содержащего L-орнитин фенилацетат, при этом указанное введение обеспечивает  $C_{max}$  фенилуксусной кислоты в плазме в диапазоне от примерно 10 мкг/мл до примерно 150 мкг/мл.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанная  $C_{max}$  фенилуксусной кислоты в плазме составляет от примерно 20 мкг/мл до примерно 140 мкг/мл.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что указанная  $C_{max}$  фенилуксусной кислоты в плазме составляет от примерно 30 мкг/мл до примерно 130 мкг/мл.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что указанная  $C_{max}$  фенилуксусной кислоты в плазме составляет от примерно 40 мкг/мл до примерно 120 мкг/мл.

21. Способ по любому из пп. 17-20, отличающийся тем, что указанное введение обеспечивает  $C_{max}$  фенилацетилглутамина в плазме в диапазоне от примерно 5 мкг/мл до примерно 100 мкг/мл.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что указанная  $C_{max}$  фенилацетилглутамина в плазме составляет от примерно 10 мкг/мл до примерно 80 мкг/мл.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанная  $C_{max}$  фенилацетилглутамина в плазме составляет от примерно 20 мкг/мл до примерно 60 мкг/мл.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанная  $C_{max}$  фенилацетилглутамина в плазме составляет от примерно 25 мкг/мл до примерно 50 мкг/мл.

25. Способ лечения или облегчения гипераммониемии, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава, содержащего L-орнитин фенилацетат, при этом указанное введение обеспечивает  $AUC_{0-t}$  или  $AUC_{0-inf}$  фенилуксусной кислоты в плазме в диапазоне от примерно 100 мкг/мл/ч до примерно 1000 мкг/мл/ч.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что  $AUC_{0-t}$  или  $AUC_{0-inf}$  фенилуксусной

R U 2 0 1 8 1 1 3 8 0 1 A

кислоты в плазме составляет от примерно 200 мкг/мл/ч до примерно 800 мкг/мл/ч.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что  $AUC_{0-t}$  или  $AUC_{0-inf}$  фенилуксусной кислоты в плазме составляет от примерно 350 мкг/мл/ч до примерно 600 мкг/мл/ч.

28. Способ по п. 26, отличающийся тем, что  $AUC_{0-t}$  или  $AUC_{0-inf}$  фенилуксусной кислоты в плазме составляет от примерно 400 мкг/мл/ч до примерно 550 мкг/мл/ч.

29. Способ по любому из пп. 25-28, отличающийся тем, что  $AUC_{0-t}$  или  $AUC_{0-inf}$  фенилацетилглутамина в плазме составляет от примерно 25 мкг/мл/ч до примерно 500 мкг/мл/ч.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что  $AUC_{0-t}$  фенилацетилглутамина в плазме составляет от примерно 50 мкг/мл/ч до примерно 300 мкг/мл/ч.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что  $AUC_{0-t}$  фенилацетилглутамина в плазме составляет от примерно 100 мкг/мл/ч до примерно 200 мкг/мл/ч.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что  $AUC_{0-t}$  фенилацетилглутамина в плазме составляет от примерно 120 мкг/мл/ч до примерно 180 мкг/мл/ч.

33. Способ по п. 29, отличающийся тем, что  $AUC_{0-inf}$  фенилацетилглутамина в плазме составляет от примерно 50 мкг/мл/ч до примерно 400 мкг/мл/ч.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что  $AUC_{0-inf}$  фенилацетилглутамина в плазме составляет от примерно 75 мкг/мл/ч до примерно 300 мкг/мл/ч.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что  $AUC_{0-inf}$  фенилацетилглутамина в плазме составляет от примерно 100 мкг/мл/ч до примерно 250 мкг/мл/ч.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что  $AUC_{0-inf}$  фенилацетилглутамина в плазме составляет от примерно 150 мкг/мл/ч до примерно 200 мкг/мл/ч.

37. Способ по любому из пп. 25-36, отличающийся тем, что указанный фармацевтический состав выбран из фармацевтического состава для перорального введения по любому из пп. 1-11.

38. Способ по любому из пп. 12-37, отличающийся тем, что указанный субъект имеет острую недостаточность печени или хроническое заболевание печени.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что указанный субъект имеет цирроз печени или декомпенсацию печени.

40. Способ по п. 38 или 39, отличающийся тем, что указанное хроническое заболевание печени или цирроз печени относится к классу А, В или С по классификации Чайлда-Пью.

41. Способ по любому из пп. 12-37, отличающийся тем, что указанный субъект имеет печеночную энцефалопатию.

42. Способ по любому из пп. 12-37, отличающийся тем, что указанный субъект имеет портальную гипертензию.

43. Способ по любому из пп. 12-37, отличающийся тем, что указанный субъект имеет нарушение цикла образования мочевины.

44. Способ по любому из пп. 12-43, отличающийся тем, что указанный фармацевтический состав для перорального введения обеспечивает немедленное высвобождение L-орнитин фенилацетата.

45. Способ по любому из пп. 12-44, отличающийся тем, что указанный фармацевтический состав для перорального введения вводят по меньшей мере один раз в сутки.

46. Способ по любому из пп. 12-45, отличающийся тем, что указанный фармацевтический состав для перорального введения вводят два или более раз в сутки.

47. Способ по любому из пп. 12-46, отличающейся тем, что указанное введение обеспечивает превращение фенилацетата в фенилацетилглутамин более чем примерно

на 30% за 24 часа.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что указанное введение обеспечивает превращение фенилацетата в фенилацетилглутамин более чем примерно на 50% за 24 часа.

49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что указанное введение обеспечивает превращение фенилацетата в фенилацетилглутамин более чем примерно на 80% за 24 часа.

50. Способ по любому из пп. 12-49, включающий пероральное введение от 1 до 5 единичных дозированных лекарственных форм, каждая из которых содержит от примерно 0,1 г до примерно 2 г L-орнитин фенилацетата.

51. Способ по любому из пп. 12-50, включающий пероральное введение от 2 до 4 единичных дозированных лекарственных форм, каждая из которых содержит от примерно 0,5 г до примерно 1,25 г L-орнитин фенилацетата.

52. Способ по п. 50 или 51, отличающийся тем, что указанный фармацевтический состав для перорального введения вводят 3 раза в сутки.